

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/30881 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 311/64**,  
A61K 31/18

Corinna [DE/DE]; Oppenhofallee 83-85, 52066 Aachen  
(DE). **CHIZH, Boris** [RU/DE]; Melanieweg 23, 52072  
Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11245

(22) Internationales Anmeldedatum:  
1. Oktober 2001 (01.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
100 48 716.5 30. September 2000 (30.09.2000) DE  
101 12 068.0 12. März 2001 (12.03.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **GERLACH, Matthias**  
[DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). **URAGG,**  
**Heinz** [AT/DE]; Walther-Dobbelmannstr. 70c, 52223  
Stolberg (DE). **HAURAND, Michael** [DE/DE]; Fuchsp-  
fad 18, 52078 Aachen (DE). **PÜTZ, Claudia, Katharina**  
[DE/DE]; Holzstr. 15, 52349 Düren (DE). **MAUL,**

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/30881 A1

(54) Title: SULFONYLGUANIDINE

(54) Bezeichnung: SULFONYLGUANIDINE

(57) Abstract: The invention relates to sulfonylguanidine according to general tautomer formulae I and Ia, a method for the pro-  
duction thereof, medicaments containing said compounds and the use of sulfonylguanidines in the production of medicaments. The  
compounds have an affinity for the gabapentin bonding point and can be used to treat pain, epilepsy, migraines etc..

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfonylguanidine gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und  
Ia, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Sulfonylguanidinen zur  
Herstellung von Arzneimitteln. Die Verbindungen weisen Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle auf und lassen sich zur Behand-  
lung von Schmerz, Epilepsie, Migräne etc...einsetzen.

### **Sulfonylguanidine**

Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfonylguanidine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Sulfonylguanidinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz und in anderen Indikationen.

Das cyclische GABA Analoge Gabapentin ist ein klinisch erprobtes Antiepileptikum. Gabapentin zeigt zudem weitere interessante, medizinische relevante Eigenschaften, insbesondere als Analgetikum. Interessant sind deshalb neue Strukturklassen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle aufweisen. Es besteht bei den genannten Indikationen weiterer Bedarf an Substanzen, die in ihren Eigenschaften Übereinstimmungen mit Gabapentin zeigen, beispielsweise in der analgetischen Wirkung.

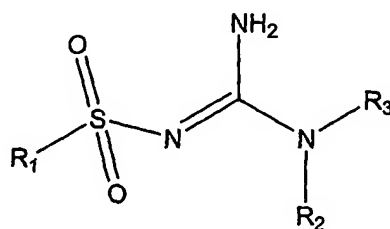
Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder

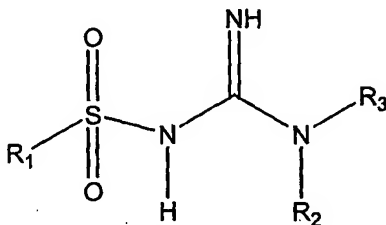
inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Strukturen, vorzugsweise neue Strukturen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle und/oder entsprechende physiologische Wirksamkeiten, beispielsweise in Hinblick auf Analgesie, aber auch andere GBP-Indikationen aufweisen, aufzufinden.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia,



I



Ia

, worin

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach

substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, S(O)<sub>2</sub> oder NH gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

mit R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>

mit R<sup>6</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-</sub>



g-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

$R^4$  und  $R^5$  zusammen:  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(R^7)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  bilden mit  $R^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-18}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^3$  ausgewählt ist aus H,  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen  
 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$   $n=2, 3$   
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  oder  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  bilden

mit  $R^8$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-18}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischen Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^3$  ausgewählt ist aus H oder  $CH_3$ .

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^2$  und  $R^3$  zusammen  
 $-CH_2(CH_2)_nCH_2-$   $n=2, 3$   
 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$  oder  
 $-CH_2CH_2N(R^8)CH_2CH_2-$  bilden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-4}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^2$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^3$  ausgewählt ist aus H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

Diese Substanzen binden an die Gabapentin-Bindungsstelle und zeigen eine ausgeprägte analgetische Wirkung.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht  $C_{1-2}$ -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl,  $C_{1-5}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl,  $C_{1-7}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl,  $C_{1-8}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und  $C_{1-18}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht  $C_{3-4}$ -Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl,  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl,  $C_{4-5}$ -Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl,  $C_{4-6}$ -Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  oder  $CH_2OH$  sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist - unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> ist -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Hetero-aryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit  $R^{23}$ ,  $OR^{23}$  einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem  $CF_3$ , einem CN, einem  $NO_2$ , einem  $NR^{24}R^{25}$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl (gesättigt), einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder einem  $C_{2-6}$ -Alkylen.

Dabei steht der Rest  $R^{23}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$ , und

der Rest  $R^{26}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter physiologisch verträgliche

Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit  $\text{NH}_4^+$ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Alle hier vorangehend aufgeführten und für die Verwendung definierten Substanzen verdrängen Gabapentin von seiner - auch in der Wissenschaft bisher noch unbekannten - Bindungsstelle. Das impliziert aber, daß die erfindungsgemäßen Substanzen an der gleichen Bindungsstelle binden und über sie physiologisch wirken



werden, vermutlich mit dem gleichen Wirkungsprofil wie Gabapentin. Daß diese Annahme der gleichen Wirkung bei gleicher Bindungsstelle auch zutrifft, wird durch die analgetische Wirkung bewiesen. So verdrängen die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur Gabapentin von seiner Bindungsstelle sondern wirken auch – wie Gabapentin – deutlich analgetisch. Entsprechend ist der Gegenstand der Erfindung die Verwendung der genannten und definierten Thioamino-säuren in den vorangehend genannten Indikationen, in denen Gabapentin wirkt, also insbesondere in der Schmerztherapie, bei Epilepsie oder Migräne, aber speziell auch im neuropathischen Schmerz also Hyperalgesie und Allodynie und den anderen Gabapentin Indikationen.

Gabapentin ist ein bekanntes Antiepileptikum mit antikonvulsiver Wirkung. Neben dieser wird Gabapentin von auch in verschiedenen anderen Indikation eingesetzt, unter anderem von behandelnden Ärzten bei Migräne und bipolaren Störungen sowie Hitzewallungen (z.B. in der Postmenopause) verschrieben (M. Schrope, Modern Drug Discovery, September 2000, S. 11). Andere Indikationen, in denen Gabapentin ein therapeutisches Potential zeigt, wurden während der Humanstudien und im klinischen Gebrauch identifiziert (J.S. Bryans, D.J. Wustrow; „3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review“ in Med. Res. Rev. (1999), S. 149-177). In diesem Übersichtsartikel wird detailliert die Wirkung von Gabapentin aufgelistet. So ist Gabapentin wirksam in der Behandlung chronischer Schmerzen und Verhaltensstörungen. Insbesondere sind aufgeführt: Antikonvulsive und antiepileptische Wirkungen, der Einsatz gegen chronischen, neuropathischen Schmerz, insbesondere thermische Hyperalgesie, mechanische Allodynie, Kälte-Allodynie. Weiter wirkt es gegen durch Nervenschädigungen ausgelöste Neuropathie, insbesondere eben neuropathischen Schmerz, wie auch inflammatorischen und postoperativen Schmerz erfolgreich. Gabapentin ist auch erfolgreich bei antipsychotischen Effekten insbesondere als Anxiolytikum. Weitere überprüfte Indikationen umfassen: Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastische Lähmung, Restless Leg Syndrom, Behandlung von Symptomen und Schmerz aufgrund von Multipler Sklerose, erworbener Nystagmus, Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit, der schmerzvollen diabetischen Neuropathie und psychiatrischer Störungen, z.B. bipolare Störungen, Stimmungsschwankungen, manisches Verhalten. Weiter

erfolgreich war der Einsatz von Gabapentin bei erythromelalgischem Schmerz, postpoliomyelitidem Schmerz, trigeminaler Neuralgie und postherpetischer Neuralgie (Bryans und Wustrow (1999), a.a.O.). Allgemein bekannt und auch dem genannten Übersichtsartikel anhand der Beispiele zu entnehmen ist auch die allgemeine Wirksamkeit in neurodegenerativen Erkrankungen. Solche Neurodegenerativen Erkrankungen sind z.B. Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie. Bekannt ist auch die Wirksamkeit von Gabapentin bei gastrointestinalen Schädigungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise mit NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, OH oder SH; oder -NHC(O)-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -OC<sub>1-4</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, mit der C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppe jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert substituiert;

insbesondere

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>; C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, t-Butyl, i-Propyl, Methoxy, OCF<sub>3</sub> oder Ethoxy, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; vorzugsweise meta oder para, insbesondere para;  
substituiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl,  
insbesondere  $CH_2$ , gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils  
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl,  
insbesondere  $-CH_2-$ , gebundenem Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder  
einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl,  
insbesondere  $-CH_2-$ , gebundenem Pyridinyl, Thiophenyl, Furanyl oder  
Pyrimidinyl, vorzugsweise Pyridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach  
oder mehrfach, vorzugsweise einfach, insbesondere mit F, Cl, Br, I, OH,  
 $NO_2$ , SH,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl, vorzugsweise para, substituiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die verwendeten Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^3$  ausgewählt ist aus H oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, vorzugsweise H oder  $CH_3$ ,  
insbesondere H.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäß  
verwendeten Sulfonylguanidine ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- *N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- *N*-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- *N*-(Amino-morpholin-4yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- *N*-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- *N*-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)
- *N*-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- *N*-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- *N*-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- *N*-[Amino-(*N'*-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- *N*-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- *N*-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- *N*-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- *N*-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- *N*-[Amino-(*N'*-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- *N*-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- *N*-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- *N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- *N*-{Amino-[pyridin-4ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- *N*-{Amino-[pyridin-3ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- *N*-[Amino-(pyridin-3ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-C-phenyl-methansulfonamid (31)

- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (38)
- N-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (51)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)

- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

Bevorzugt sind dabei weiter Verbindungen aus der Gruppe:

- N-{Amino-[pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- N-(Amino-morpholin-4-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- N-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- N-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)

- *N*-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- *N*-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- *N*-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- *N*-[Amino-(*N'*-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- *N*-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- *N*-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- *N*-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- *N*-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- *N*-[Amino-(*N'*-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- *N*-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- *N*-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- *N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- *N*-{Amino-[pyridin-4ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- *N*-{Amino-[pyridin-3ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- *N*-[Amino-(pyridin-3ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-benzolsulfonamid (36)

- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- N-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)



- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

, insbesondere

- N-{Amino-[pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- N-{Amino-[pyridin-4-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- N-{Amino-[pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- N-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)

- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

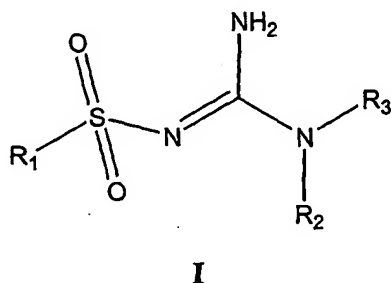
Weitere Verbindungen, aus denen bevorzugt erfindungsgemäß verwendete Verbindungen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder

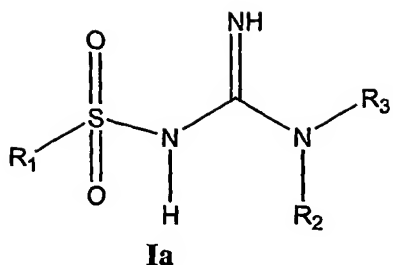
ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann; ausgewählt werden, sind als Strukturformeln den Abbildungen 1 – 40 zu entnehmen.

Dabei ist es weiter bevorzugt, wenn das erfindungsgemäß verwendete Sulfonylguanidin ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel I vorliegt.

Ein ebenfalls bevorzugter Gegenstand dieser Anmeldung umfaßt erfindungsgemäß verwendete Sulfonylguanidine, die ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel Ia vorliegen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Sulfonylguanidine gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia,





, worin

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere  $C_{1-3}$ -Alkyl; gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^2$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $S(O)_2$  oder NH gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

$NR^4R^5$ ,

mit  $R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander ausgewählt aus H;  $C_{1-18}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>

mit R<sup>6</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden mit R<sup>7</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über

gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>      zusammen  
                       -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-      n=2, 3  
                       -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder  
                       -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden

mit R<sup>8</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^2$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^3$  ausgewählt ist aus H oder  $CH_3$ .

In einer Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^2$  und  $R^3$  zusammen  
 $-CH_2(CH_2)_nCH_2-$   $n=2, 3$   
 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$  oder  
 $-CH_2CH_2N(R^8)CH_2CH_2-$  bilden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

$R^3$  Wasserstoff entspricht,

mit Ausnahme von Verbindungen, bei denen  $R^2$  über  $CH_2$  gebundenes Phenyl bedeutet und  $R^1$  mit Methyl oder  $NH_2$  substituiertes oder unsubstituiertes – Phenyl auch mit ankondensiertem Ringsystem ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit  $NO_2$ ,  $NH_2$ , F, Cl, Br, I, OH oder SH; oder  $-NHC(O)-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-OC_{1-4}$ -Alkyl,  $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$ , mit der  $C_{1-4}$ -Alkyl-Gruppe jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert substituiert;

insbesondere

$R^1$  ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ;  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , i-Propyl, t-Butyl, Methoxy,  $OCF_3$  oder Ethoxy, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise meta oder para, insbesondere para; substituiert.



In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia, daß

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Pyridinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrimidinyl, vorzugsweise Pyridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise einfach, insbesondere mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>- Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, vorzugsweise para, substituiert.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- N-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- N-(Amino-morpholin-4yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- N-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- N-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)
- N-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- N-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- N-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- N-[Amino-(N'-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- N-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- N-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- N-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)

- *N*-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- *N*-[Amino-(*N*'-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- *N*-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- *N*-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- *N*-{Amino-[pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- *N*-{Amino-[pyridin-4-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- *N*-{Amino-[pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- *N*-[Amino-(pyridin-3ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-C-phenyl-methansulfonamid (31)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (38)
- *N*-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)

- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (51)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von

Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- *N*-{Amino-[pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- *N*-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- *N*-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- *N*-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- *N*-{Amino-[pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- *N*-{Amino-[pyridin-4-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- *N*-{Amino-[pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (38)
- *N*-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)

- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (51)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

Weitere Verbindungen, aus denen bevorzugt erfindungsgemäße Verbindungen in Form ihrer Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann, ausgewählt werden, sind als Strukturformeln den Abbildungen 1 – 40 zu entnehmen.

Dabei ist es weiter bevorzugt, wenn das erfindungsgemäße Sulfonylguanidin ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel I vorliegt.

Ein ebenfalls bevorzugter Gegenstand dieser Anmeldung umfaßt erfindungsgemäße Sulfonylguanidine, die ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel Ia vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen: Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Sulfonylguanidin, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Gleiches gilt für die erfindungsgemäß in den genannten Indikationen verwendeten Sulfonylguanidine, da auch die erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidinen natürlich toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidine, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen oder erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidin gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Sulfonylguanidine in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden

Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidine verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidins appliziert.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes erfindungsgemäß verwendetes Sulfonylguanidin als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere und/oder ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia vor.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Sulfonylguanidins gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder



zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

Bei jeder der vorgenannten erfindungsgemäßen Verwendungen kann es bevorzugt sein, wenn ein verwendetes Sulfonylguanidin als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere und/oder ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia vorliegt.

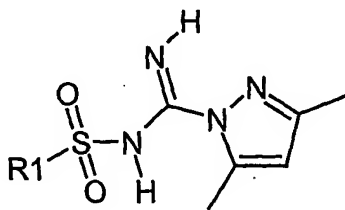
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen oder erfindungsgemäß verwendeten Sulfonylguanidins oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz; Migräne, Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz; Epilepsie, Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen,

Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer Disease, Huntington's Disease, Parkinson Disease und Epilepsie; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

### Synthesevorschrift:

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Pyrazolsulfonsäureamide mit der allgemeinen Formel II, die nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (**Larock 2.Ausgabe**), mit verschiedensten primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von Methansulfonsäure umsetzt. R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



II

Vorzugsweise werden die Reaktionen in Acetonitril bei einer Bad-Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 110°C, insbesondere bei einer Bad-Temperatur von 100°C bis 110°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure,

Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung.

### Salzbildung

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure, in der sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon oder auch Wasser durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wässriger Lösung.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele und Abbildungen erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

### Abbildungen :

Fig. 1- Fig 40) zeigen nach nach den folgenden Verfahren, insbesondere nach dem Grundverfahren 1 Beispiel 0 hergestellte weitere Verbindungen, die auf den Abbildungen als Strukturformeln abgebildet sind. Bei diesen Beispielen handelt es sich um erfindungsgemäße Verbindungen und/oder Verbindungen, die aufgrund ihrer Wirkungsstruktur erfindungsgemäß verwendet werden können.

## Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen. Es wurde meist die Darstellung in der tautomeren Form nach Formel I gewählt. Darunter ist aber zu verstehen, daß die Verbindungen sowohl in der einen wie in der anderen Form vorliegen können und daher diese Darstellung keine Beschränkung auf die eine oder andere tautomere Form darstellen muß oder darstellt.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie oder HPLC.

Zur Charakterisierung wurde jeweils ein ESI-MS aufgenommen.

Die folgenden Beispiele zeigen Verbindungen, die in Substanzbibliotheken enthalten sein können sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc) oder synthetisiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie und/oder  $^1\text{H}$ -NMR (Bsp. 1-21). Für die erfindungsgemäßen Beispiele 22-30 liegen nur massenspektroskopische Daten vor.

### **Beispiel 0:**

#### **Grundverfahren 1**

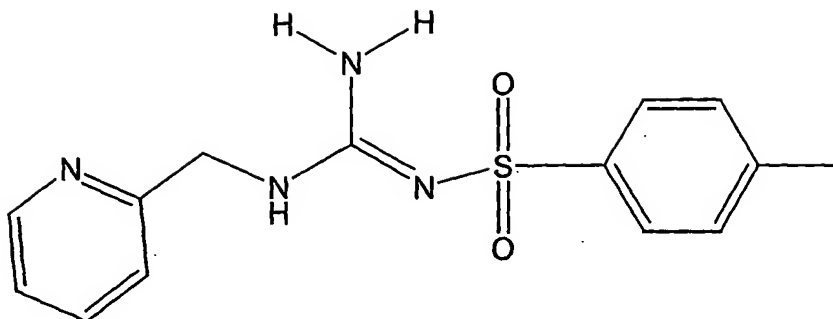
Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station (s. Blockbild) mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 in den auf 110°C temperierten Rührblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander die folgenden Reagenzien hinzu:

- 1.) 0.5 ml einer Lösung, die Methansulfonsäure und die Pyrrazolsulfonsäureamide jeweils 0,2M enthält, in Acetonitril
- 2.) 0.5 ml einer 1.0 M Amin-Lösung in Acetonitril

Das Reaktionsgemisch wurde bei 110°C in einem der Rührblöcke 45 Stunden lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1.5 ml Dichlormethan und 1.5 ml Wasser gespült.

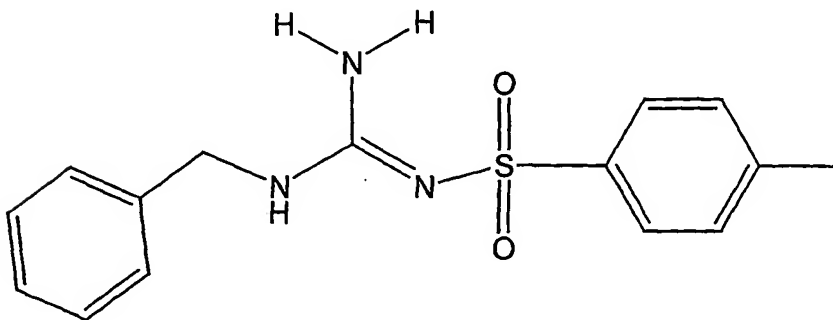
Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 1.5 ml Dichlormethan versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g  $\text{MgSO}_4$  (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine ausgesprochen konstante Reaktionsführung gewährleistet.

**Beispiel 1:*****N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)**

Beispiel 1 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

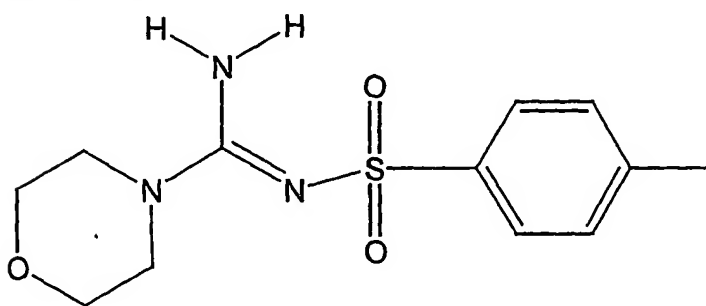
Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M+H) 305.2; 609.0 (Dimer)

**Beispiel 2:*****N*-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)**

Beispiel 2 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Benzylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 303.38; gefundene Masse (M+H) 304.4; 607.9 (Dimer)

**Beispiel 3:**

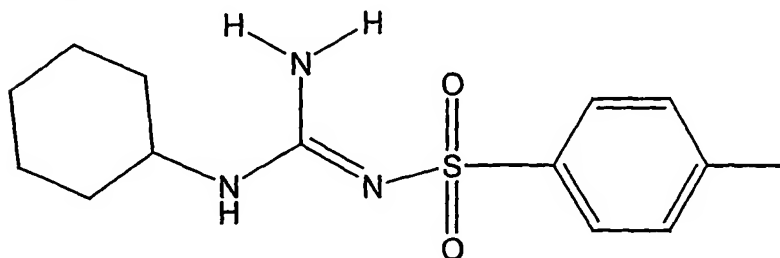


*N*-(Amino-morpholin-4-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)

Beispiel 3 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Morpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 283.35; gefundene Masse (M+H) 284.1

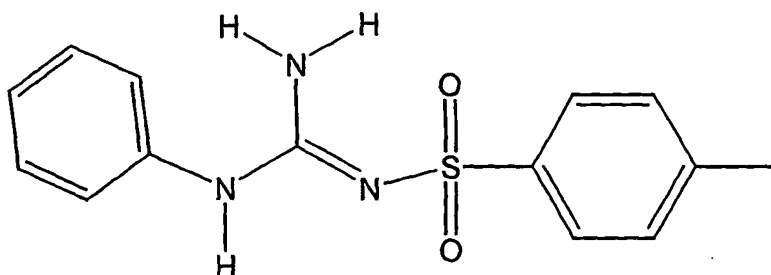
**Beispiel 4:**



***N*-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)**

Beispiel 4 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Cyclohexylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 295,40; gefundene Masse (M+H) 296.1; 591.5 (Dimer)

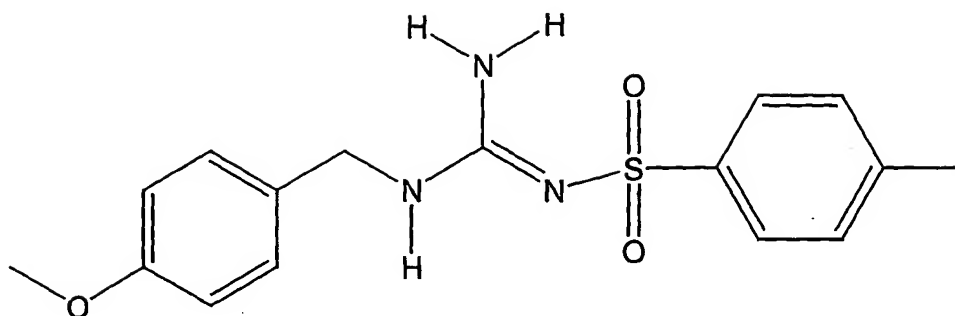
**Beispiel 5:*****N*-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)**

Beispiel 5 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Anilin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 289,35; gefundene Masse (M+H) 290.2; 579.0 (Dimer)

**Beispiel 6:**



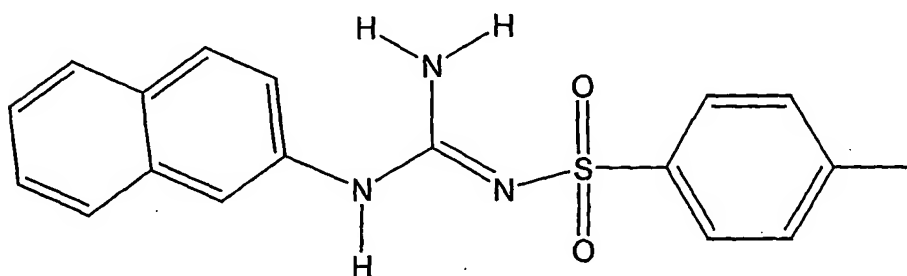


***N*-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)**

Beispiel 6 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 4-Methoxybenzylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 333,41; gefundene Masse (M+H) 334.2; 667.0 (Dimer)

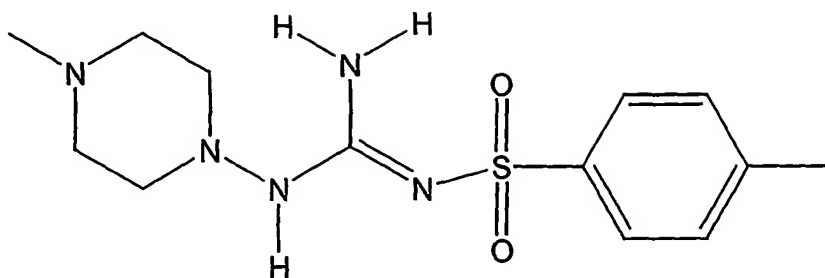
**Beispiel 7:**



***N*-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)**

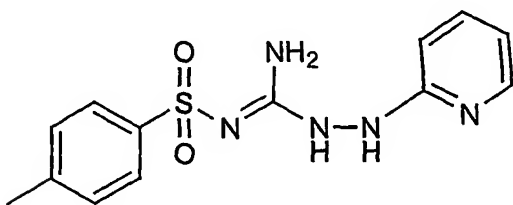
Beispiel 7 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Naphthylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 339,41; gefundene Masse (M+H) 340.3; 679.1 (Dimer)

**Beispiel 8:*****N*-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylene]-4-methylbenzolsulfonamid (8)**

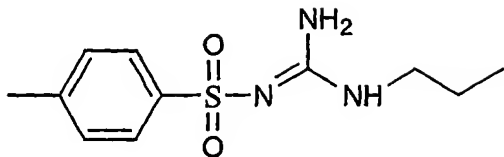
Beispiel 8 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Amino-4-methylpiperazin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 311,40; gefundene Masse (M+H) 312.2; 623.0 (Dimer)

**Beispiel 9:*****N*-[Amino-(*N'*-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylene]-4-methylbenzolsulfonamid (9)**

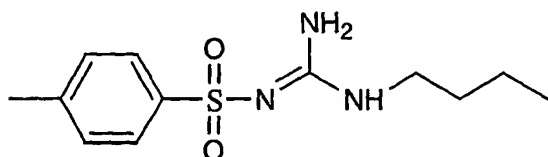
Beispiel 9 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Hydrazinopyridin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 305,36; gefundene Masse (M+H) 306.1; 621.6 (Dimer)

**Beispiel 10:****N-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)**

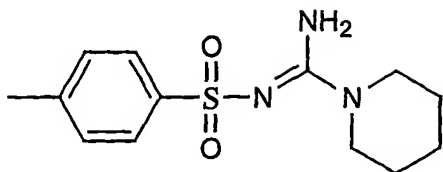
Beispiel 10 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *n*Propylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 255,34; gefundene Masse (M+H) 256.2; 511.0 (Dimer)

**Beispiel 11:****N-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)**

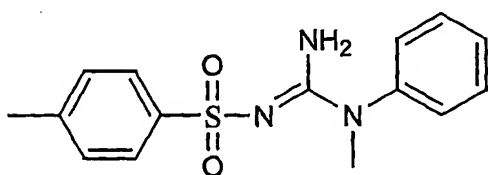
Beispiel 11 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *n*Butylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 269,36; gefundene Masse (M+H) 270.3; 539.1 (Dimer)

**Beispiel 12:*****N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)**

Beispiel 12 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Piperidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 281,37; gefundene Masse (M+H) 282.2; 562.9 (Dimer)

**Beispiel 13:*****N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)**

Beispiel 13 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M,

Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Methylanilin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 303,38; gefundene Masse (M+H) 304.2

#### Beispiel 14:

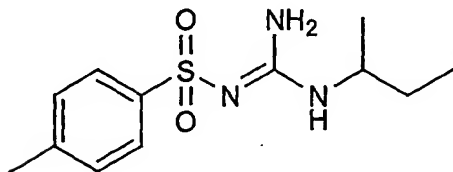


#### *N*-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)

Beispiel 14 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Phenethylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 317,41; gefundene Masse (M+H) 318.3; 635.1 (Dimer)

#### Beispiel 15:

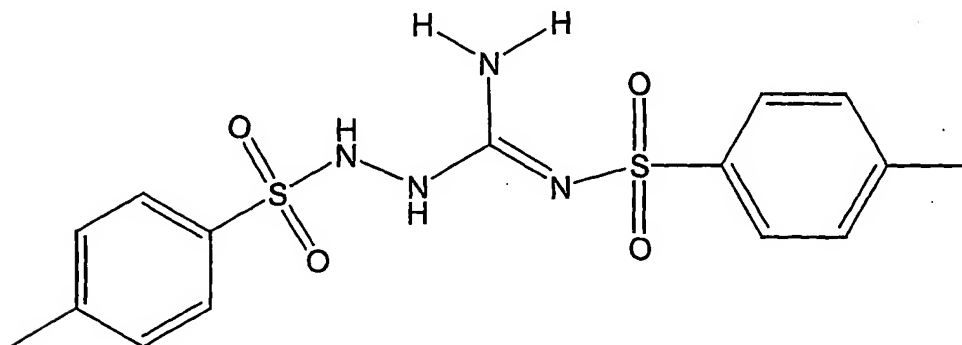


#### *N*-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)

Beispiel 15 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *s*Butylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 269,36; gefundene Masse (M+H) 270.2; 539.1 (Dimer)

**Beispiel 16:**

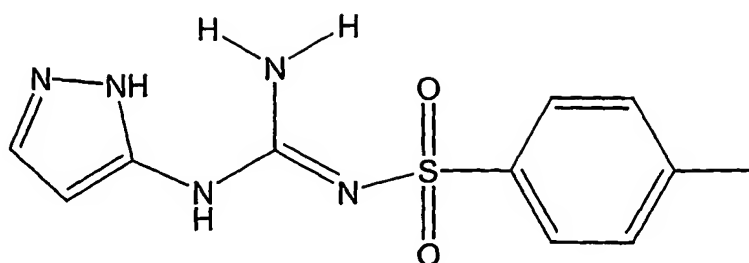


*N*-[Amino-(*N'*-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (**16**)

Beispiel 16 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Tosylhydrazid-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 382,46; gefundene Masse (M+H) 383.2; 764.9 (Dimer)

**Beispiel 17:**

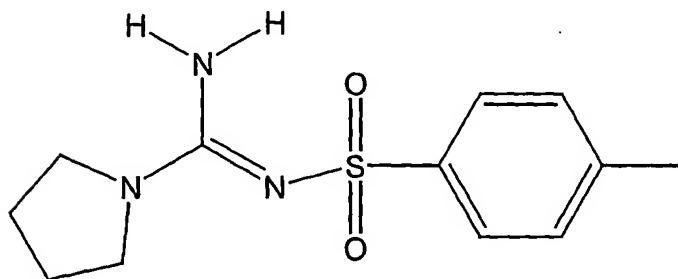


**N-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)**

Beispiel 17 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Aminopyrazol-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 279,32; gefundene Masse (M+H) 280.3; 559.0 (Dimer)

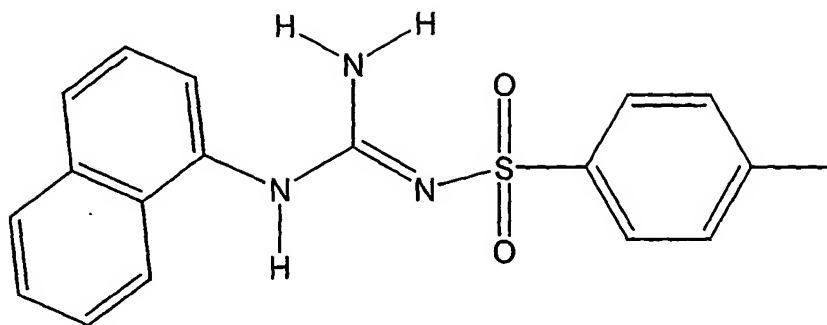
**Beispiel 18:**



**N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)**

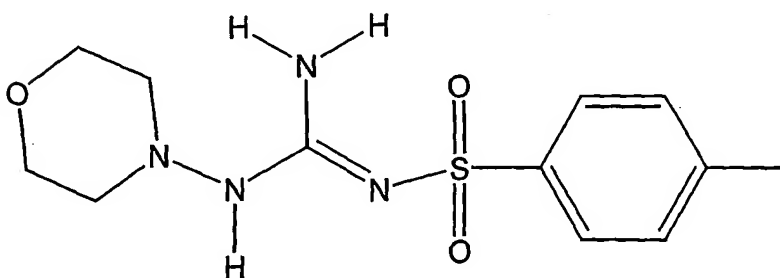
Beispiel 18 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 267,35; gefundene Masse (M+H) 268.2; 534.9 (Dimer)

**Beispiel 19:****N-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)**

Beispiel 19 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 1-Naphthylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 339,41; gefundene Masse (M+H) 340.3; 679.1 (Dimer)

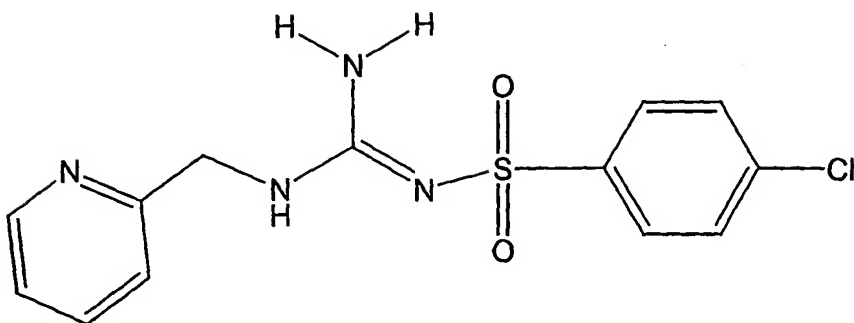
**Beispiel 20:****N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)**

Beispiel 20 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.



Berechnete Masse 298,11; gefundene Masse (M+H) 299.3; 597.1 (Dimer)

**Beispiel 21:**

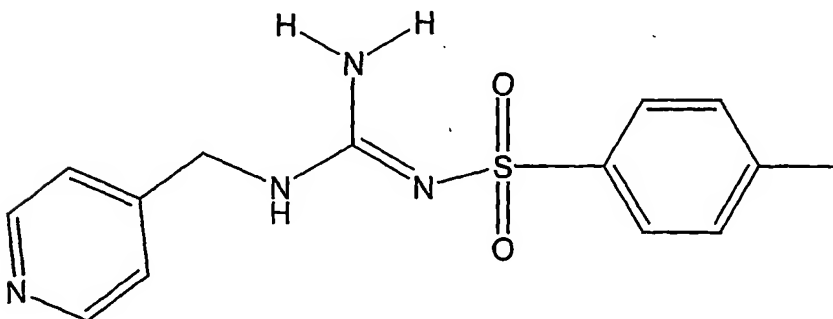


N-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (**21**)

Beispiel 21 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 327.79; gefundene Masse (M+H) 328.3; 655.6 (Dimer)

**Beispiel 22:**



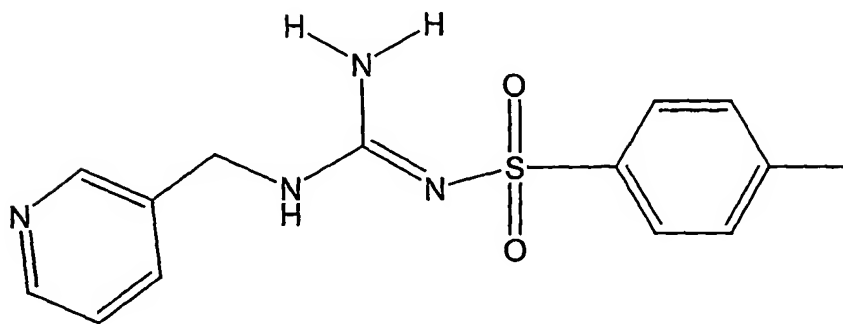
N-{Amino-[pyridin-4ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (**22**)

Beispiel 22 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M,

Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 4-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M+H) 305.2; 609.1 (Dimer)

**Beispiel 23:**

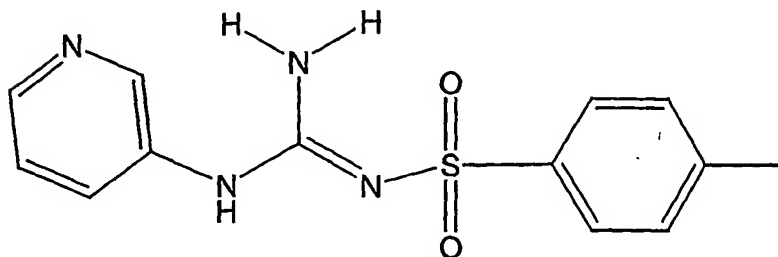


N-[Amino-[pyridin-3ylmethyl)-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (**23**)

Beispiel 23 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 3-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M+H) 305.3; 609.2 (Dimer)

**Beispiel 24:**

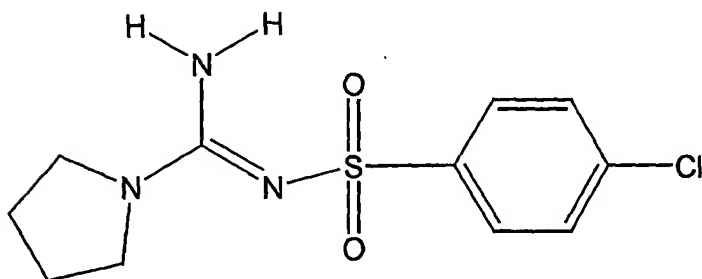


N-[Amino-(pyridin-3ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (**24**)

Beispiel 24 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 3-Aminopyridin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 290,34; gefundene Masse (M+H) 291.1; 580.9 (Dimer)

**Beispiel 25:**

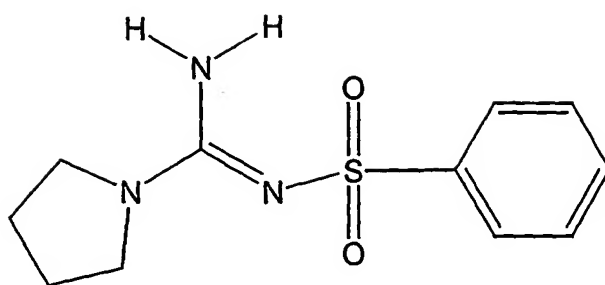


*N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (**25**)

Beispiel 25 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 287.77; gefundene Masse (M+H) 288.3; 574.8 (Dimer)

**Beispiel 26:**

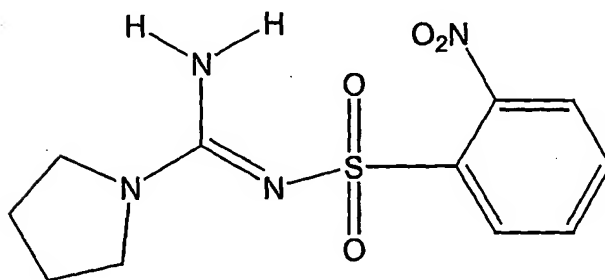


*N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (**26**)

Beispiel 26 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-benzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 253,32; gefundene Masse (M+H) 254.3; 506.9 (Dimer)

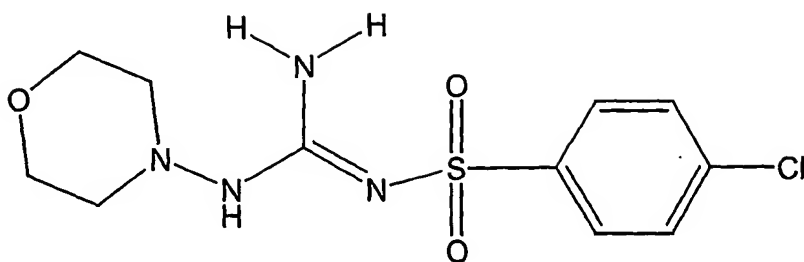
**Beispiel 27:**



*N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (**27**)

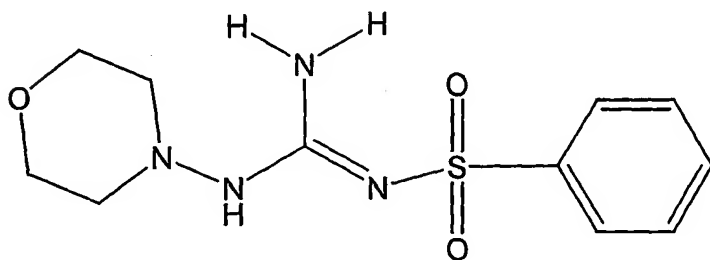
Beispiel 27 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-2-nitrobenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 298,32; gefundene Masse (M+H) 299.3; 596.8 (Dimer)

**Beispiel 28:*****N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-metylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)**

Beispiel 28 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

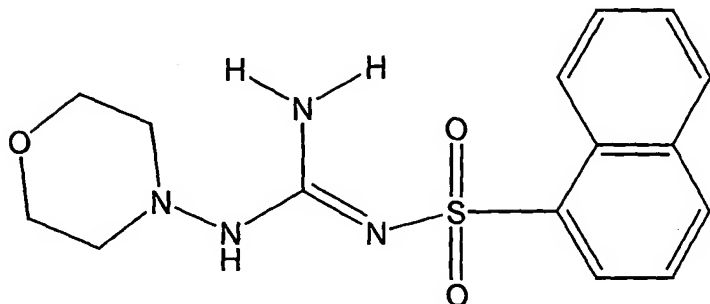
Berechnete Masse 318.78; gefundene Masse (M+H) 319.3; 637.0 (Dimer)

**Beispiel 29:*****N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-metylen]-benzolsulfonamid (29)**

Beispiel 29 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-benzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 284.34; gefundene Masse (M+H) 285.3; 569.1 (Dimer)

**Beispiel 30:**



Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (**30**)

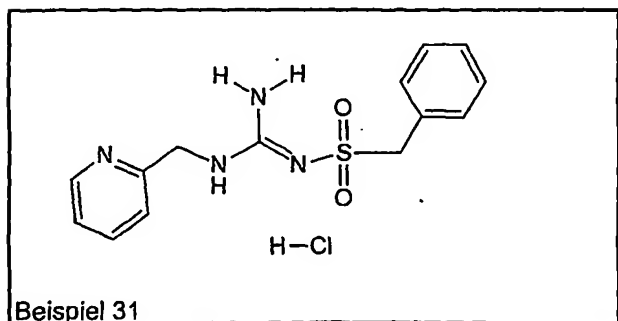
Beispiel 30 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml *N*-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-naphthol-1-sulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml *N*-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 334,39; gefundene Masse (M+H) 335.3; 669.1 (Dimer)

**Beispiele 31 bis 63:**

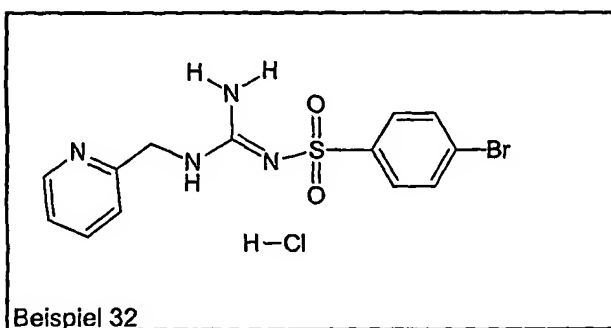
Die Beispiel 31 bis 63 wurden nach Varianten der bereits im allgemeinen Verfahren bzw. den vorangehenden Beispielen beschriebenen Syntheseverfahren hergestellt:

**Beispiel 31:**



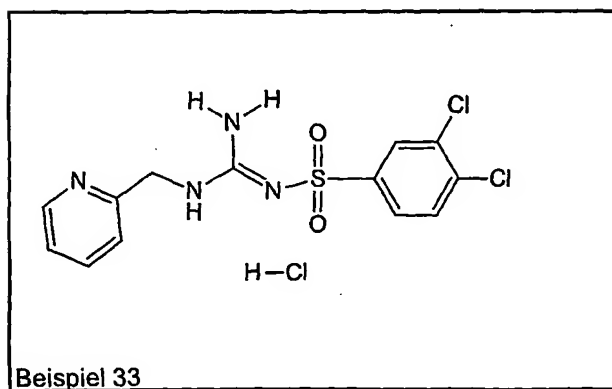
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-C-phenyl-methansulfonamid;  
Hydrochlorid (31)

**Beispiel 32:**

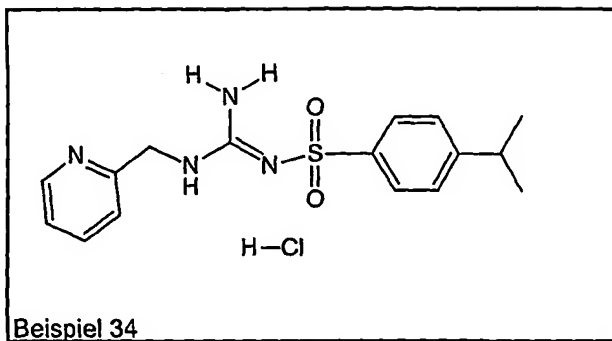


N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (32)

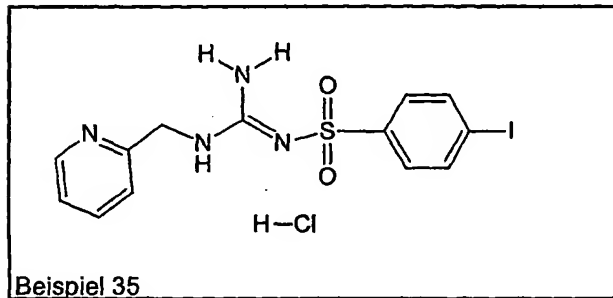
**Beispiel 33:**



N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (33)

**Beispiel 34:**

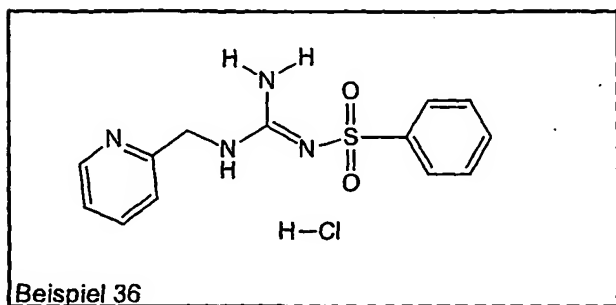
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (34)

**Beispiel 35:**

N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (35)

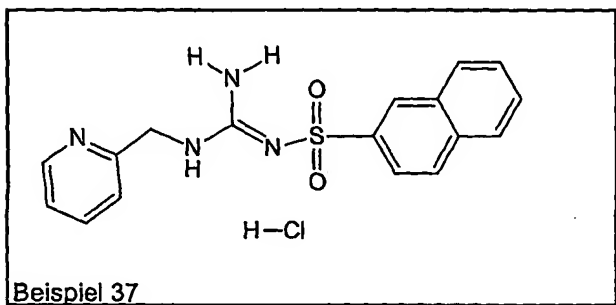
**Beispiel 36:**





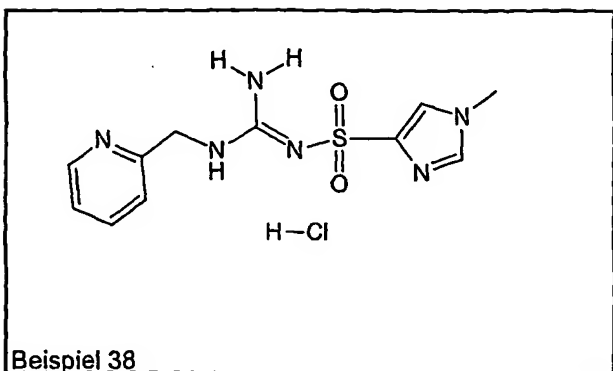
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-benzolsulfonamid; Hydrochlorid  
(36)

**Beispiel 37:**



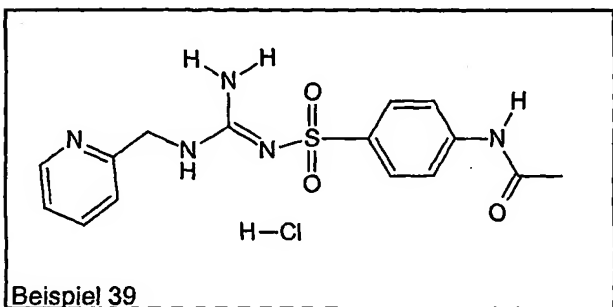
Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid;  
Hydrochlorid (37)

**Beispiel 38:**



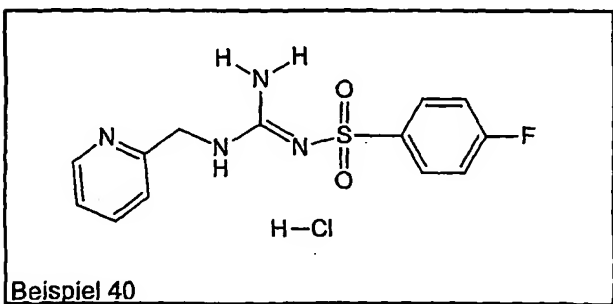
1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid; Hydrochlorid (38)

**Beispiel 39:**



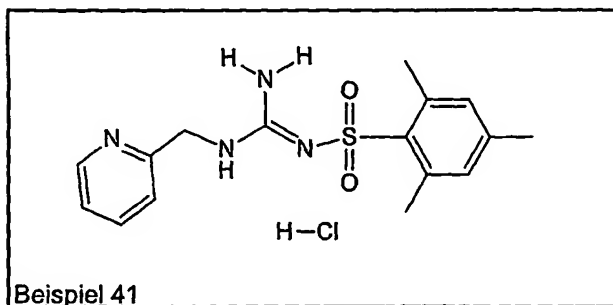
N-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid; Hydrochlorid (39)

**Beispiel 40:**



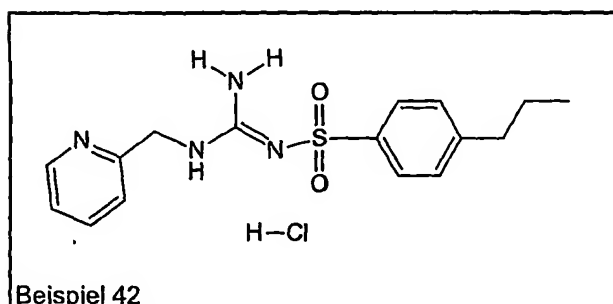
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (40)

**Beispiel 41:**



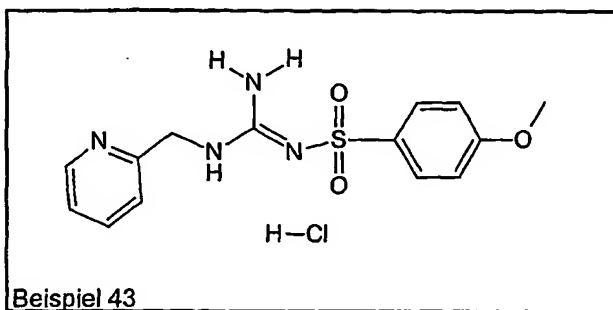
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (41)

**Beispiel 42:**



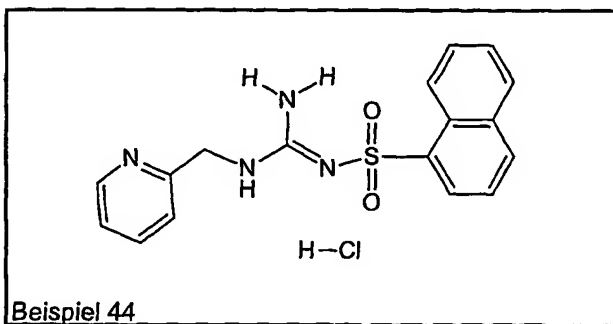
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (42)

**Beispiel 43:**



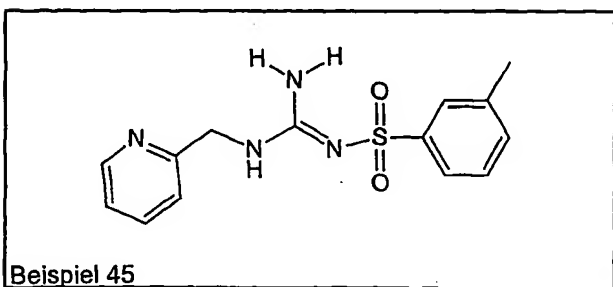
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-methoxy-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (**43**)

**Beispiel 44:**

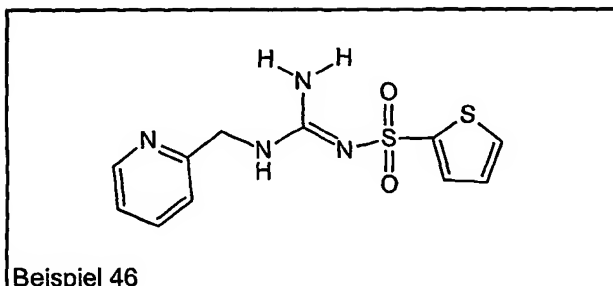


Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid;  
Hydrochlorid (**44**)

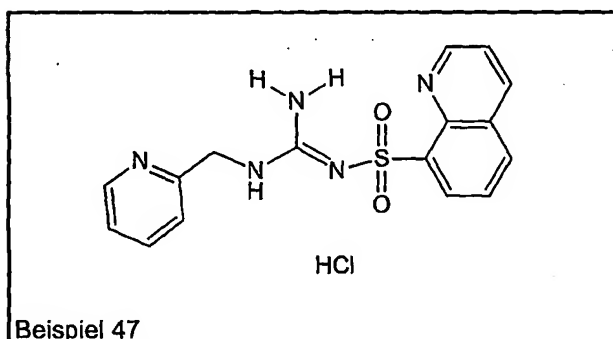
**Beispiel 45:**



N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-3-methyl-benzolsulfonamid (**45**)

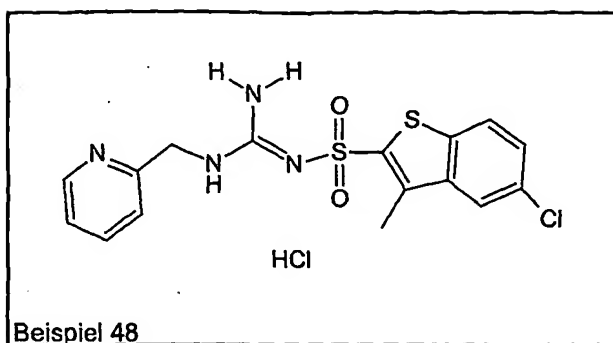
**Beispiel 46:**

Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamide (46)

**Beispiel 47:**

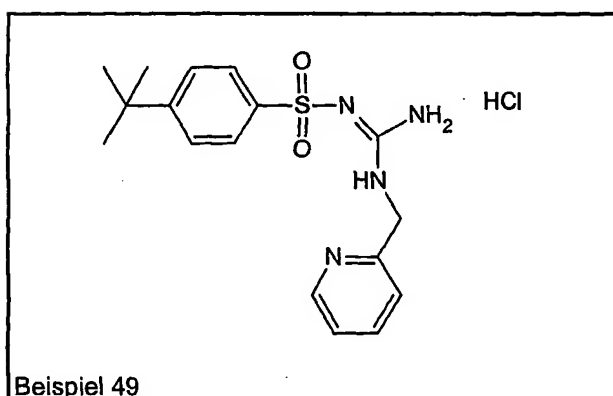
Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)

**Beispiel 48:**



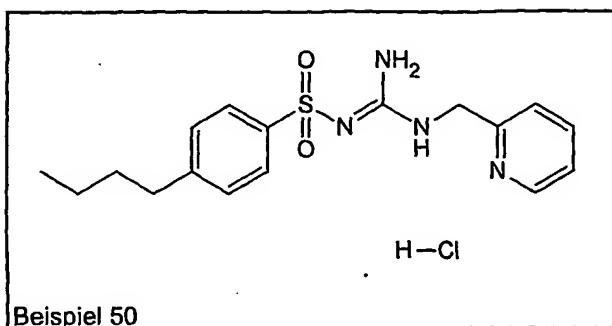
5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)

**Beispiel 49:**



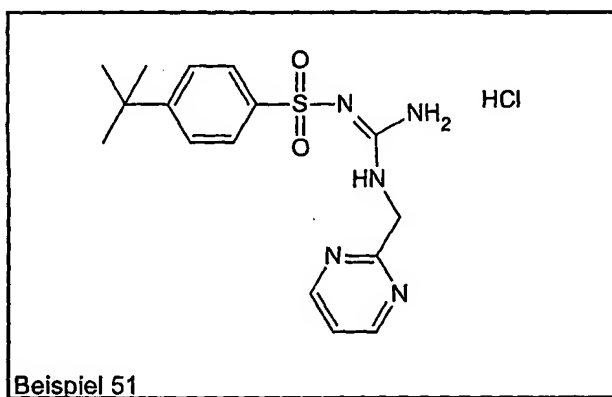
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (49)

**Beispiel 50:**



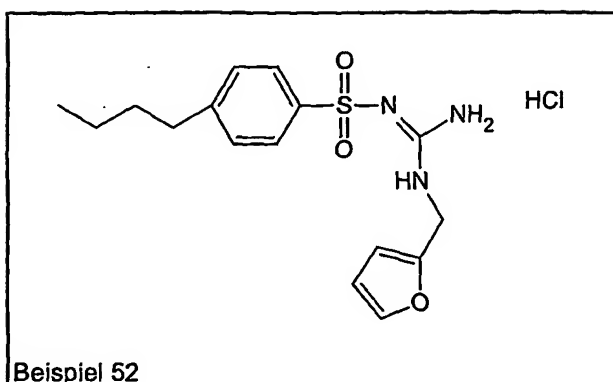
N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-butyl-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (50)

**Beispiel 51:**



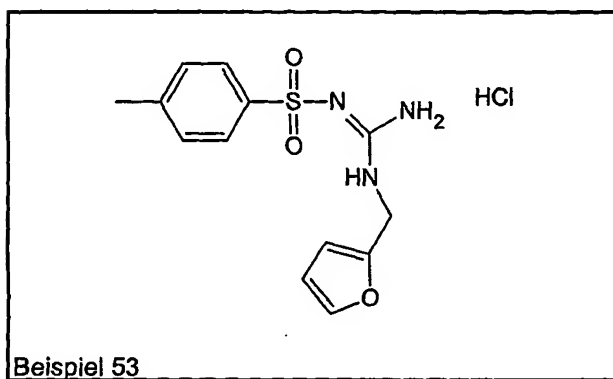
N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-tert-butyl-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (51)

**Beispiel 52:**



N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-butyl-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (52)

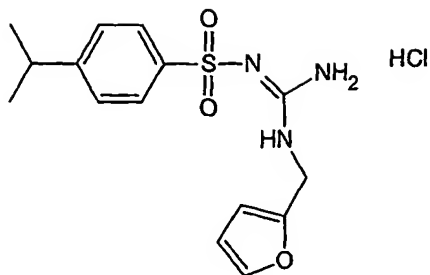
**Beispiel 53:**



N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-methyl-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (53)

**Beispiel 54:**

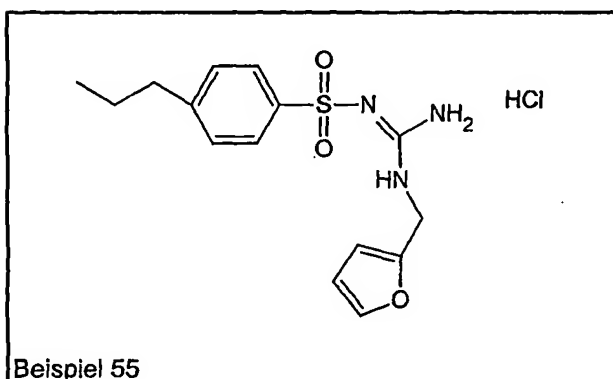




Beispiel 54

N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (**54**)

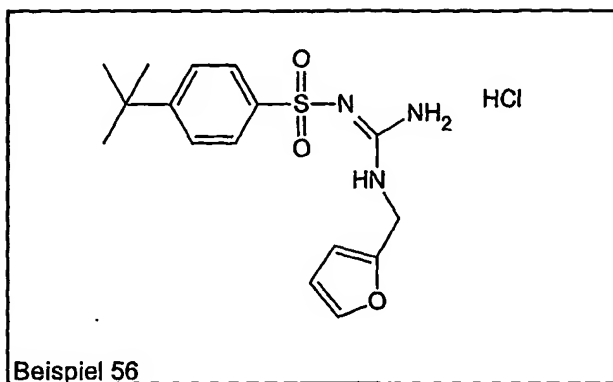
Beispiel 55:



Beispiel 55

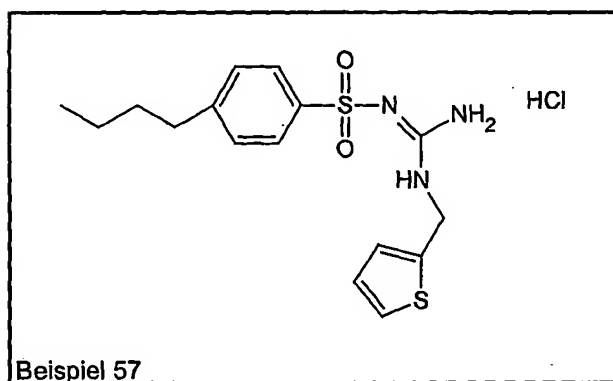
N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (**55**)

Beispiel 56:



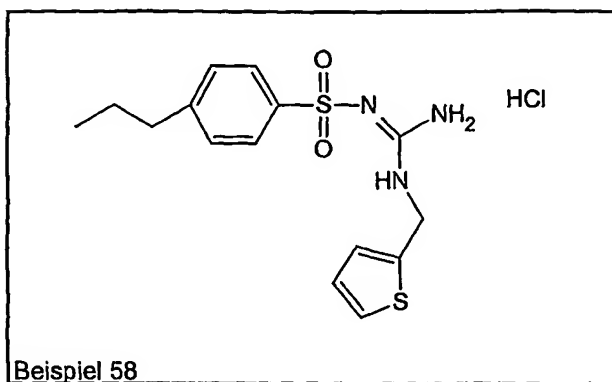
N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (56)

**Beispiel 57:**



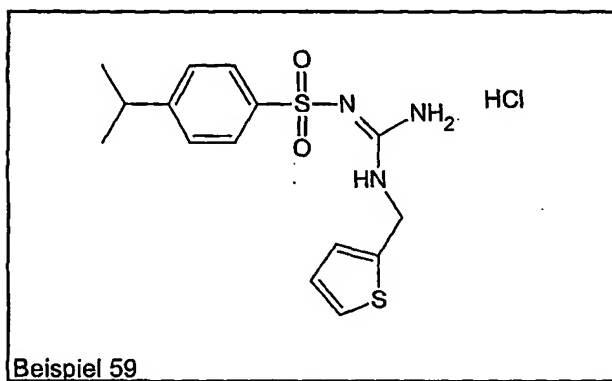
N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (57)

**Beispiel 58:**



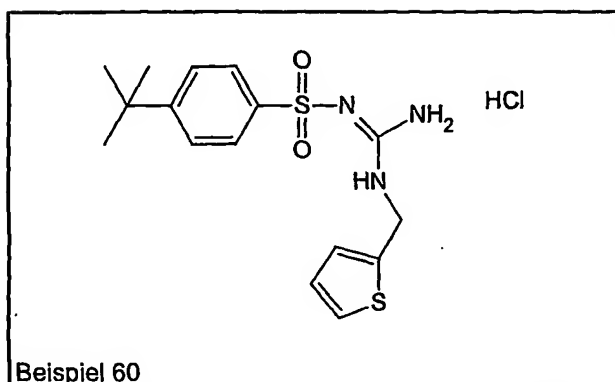
N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-propyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (58)

**Beispiel 59:**



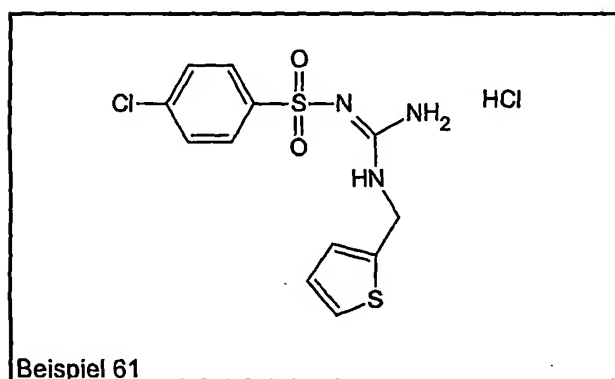
N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-isopropyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (59)

**Beispiel 60:**



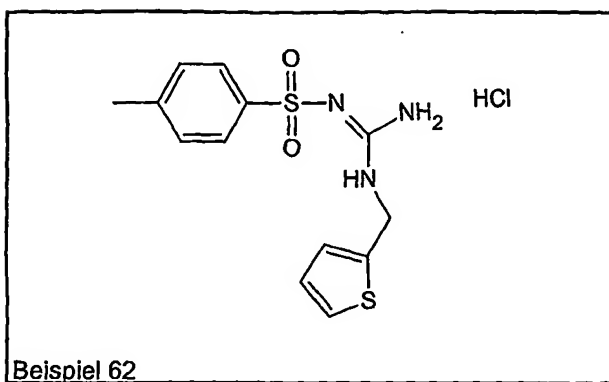
N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (60)

**Beispiel 61:**



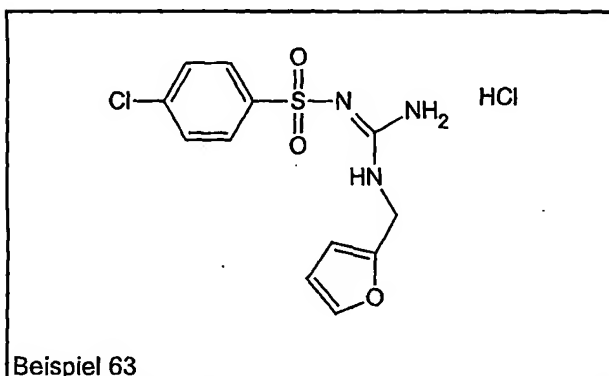
N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzosulfonamid;  
Hydrochlorid (61)

**Beispiel 62:**



N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-methyl-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (62)

**Beispiel 63:**



N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylene}-4-chlor-benzolsulfonamid;  
Hydrochlorid (63)

Im übrigen wurden nach den vorgenannten Verfahren, insbesondere nach dem Grundverfahren 1 eine erhebliche Anzahl weiterer Verbindungen synthetisiert, die auf den beiliegenden Abbildungen Fig1) – Fig 40) als Strukturformeln abgebildet sind. Bei diesen Beispielen handelt es sich um erfindungsgemäße Verbindungen und/oder Verbindungen, die aufgrund ihrer Wirkungsstruktur erfindungsgemäß verwendet werden können.

## Pharmakologische Untersuchungen

### Beispiel 64: Bindungsassay

Beim Bindungsassay wird Gabapentin benutzt, um die Bindung und Affinitäten der ausgewählten Verbindungen zu überprüfen. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird über die Verdrängung von Gabapentin von seiner Bindungsstelle gemessen. Wenn die ausgewählten Verbindungen Gabapentin von seiner Bindungsstelle verdrängen können, so kann man erwarten, daß sie dem Gabapentin vergleichbare pharmakologische Eigenschaften entfalten z.B. als Agenz gegen Schmerz oder Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute Hemmung/Verdrängung von Gabapentin in diesem Assay. Die untersuchten Verbindungen weisen daher in diesem biochemischen Assay eine Affinität zur bislang unbekannten Gabapentin-Bindungsstelle auf.

**Tabelle 1:**

Beispiel	Inhibition [ $10^{-5}$ $\mu$ M]	IC <sub>50</sub> [nM]
1	82%	421
2	69.7%	
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

17		
18		
19		
20		
21	75%	779
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31	n.a.	
32		218
33		1100
34		33
35		50
36	17%	
37		122
38	n.a.	
39	27%	
40	21%	
41		438
42		27
43		634
44		5300
45	35%	
46	36%	
47		2800
48		136
49		90

50		170
51	5%	
52	47%	
53	26%	
54		3510
55		3200
56	49%	
57	41%	
58		1820
59		970
60		5690
61	24%	
62	29%	
63	23,5%	

n.a. bedeutet kein ausreichendes Meßsignal.

### Beispiel 65:

#### In vivo Experimente nach Chung

In männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden an den linken L5/L6 Spinal-Nerven Spinal-Nerven-Ligaturen gemäß Kim und Chung (1992) angelegt. Zur selben Zeit wurden Spinal-Katheter gemäß Pogatzki et al.<sup>6</sup> (2000) implantiert. 4 bis 6 Tage nach der Operation wurde die taktile Schwellen-Basislinie (Rückzugs-Schwellen/withdrawal thresholds) an der ipsi- und contralateralen Hinterpfote durch ein elektronisches vonFrey-Anesthesiometer (IITC Life Science, USA) gemessen. Der korrekte Sitz der Spinal-Katheter wurde durch Lidocain-Gabe (10µl, 2%) bestätigt, die in einer kurzfristigen Lähmung des bilateralen Hinterglieds resultierte. Nach dem Test und Messung der Basislinie wurden Gabapentin und erfindungsgemäßes Substanzen gegeben. Die taktilen Rückzugs-Schwellen (withdrawal thresholds) wurden 30 Minuten nach der Gabe gemessen. Die Ergebnisse sind als ED50 bzw. % maximal possible effect (%MPE; % des maximal möglichen Effekts) auf der ipsilateralen Seite angegeben, in dem man die Basisline als 0% und die Rückzugs-Schwelle einer Kontroll-Gruppe als 100%MPE annimmt.



Die Substanz nach Beispiel 1 zeigte einen 50 % Effekt bei 25 mg/kg, was in etwa dem ED<sub>50</sub> entspricht und Gabapentin zeigte einen ED<sub>50</sub> von 92,6 mg/kg. Beide Substanzen wirkten mindestens 30 h. Damit ist die Substanz nach Beispiel 1 Gabapentin in diesem Modell um den Faktor 4 überlegen.

Auch in einer weiteren Untersuchung zeigen die Substanzen nach Beispiel 1 und nach Beispiel 21 einen Effekt im Chung. Beide Substanzen wirken mindestens 30 h und sind in ihrer Wirkung Gabapentin (ED<sub>50</sub> 92.6 mg/kg) überlegen.

**Tabelle 2 : Analgesieprüfung im Chung Ratte:**

Beispiel Nr.	Formalin Test Maus ED <sub>50</sub>
21	13.3 mg/kg
1	10 – 20 mg/kg

#### **Literatur:**

Kim, S. H.; Chung, J. M. (1992) An experimental model for peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50, 355-363.

Pogatzki, E. M.; Zahn, P. K.; Brennan, T. J. (2000) Lumbar catheterization of the subarachnoid space with a 32-gauge polyurethane catheter in the rat. Eur. J. Pain 4, 111-113.

#### **Beispiel 66:**

##### **Formalin Test Maus**

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im Formalin-Test an männlichen Albino-Mäusen (NMRI, 25 - 35 g, Iffa Credo, Belgien) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden

(D. Dubuisson et al, Pain, Vol. 4, pp. 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre et al, Pain, Vol. 52, pp. 259 - 285 (1993)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %ige wäßrige Lösung) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests wurde das nozizeptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfaßt. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere im Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Entsprechend den Substanzversuchen, bei denen die Tiere Testsubstanz vor Formalin injiziert bekommen hatten, wurde den Kontrolltieren Vehikel, d.h. Lösungsmittel (z.B. 0,9%ige NaCl-Lösung), vor der Formalin-applikation gespritzt. Das Verhalten der Tiere nach Substanzgabe (n=10 pro Substanzdosierung) wurde mit einer Kontrollgruppe (n=10 verglichen).

Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung der Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED<sub>50</sub>-Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min).

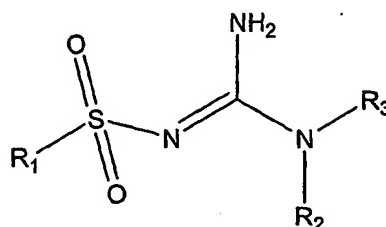
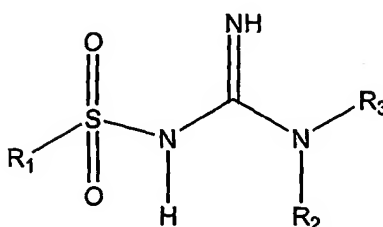
Die erfindungsgemäße Verbindung **Beispiel 21** zeigte eine Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception. Die entsprechenden Ergebnisse im Formalin-Test an der Maus sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt. Gabapentin zeigt einen ED<sub>50</sub> Wert von 79 mg/kg (i.v.).

Tabelle 3: Analgesieprüfung im Formalin Test Maus

Beispiel Nr.	Formalin Test Maus ED <sub>50</sub>
21	97 mg/kg

**Patentansprüche**

1. Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia,

**I****Ia**

, worin

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_{1-4}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^2$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, S(O)<sub>2</sub> oder NH gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

mit R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>

mit R<sup>6</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden mit R<sup>7</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen  
 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>- n=2, 3  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden

mit R<sup>8</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder

der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß:

$R^2$  ausgewählt ist aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß:

$R^3$  ausgewählt ist aus H oder  $CH_3$ .

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder



unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-4</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

6. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise mit NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, OH oder SH; oder -NHC(O)-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -OC<sub>1-4</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, mit der C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppe jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert substituiert;

insbesondere

$R^1$  ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>; C<sub>1-4</sub>- Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, t-Butyl, i-Propyl, Methoxy, OCF<sub>3</sub> oder Ethoxy, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise meta oder para, insbesondere para; substituiert.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere CH<sub>2</sub>, gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Pyridinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrimidinyl, vorzugsweise Pyridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise einfach, insbesondere mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>- Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, vorzugsweise para, substituiert.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, vorzugsweise H oder CH<sub>3</sub>, insbesondere H.

9. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

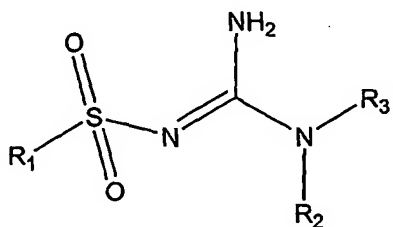
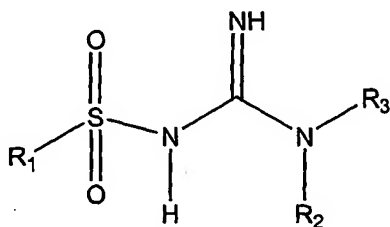
- *N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- *N*-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- *N*-(Amino-morpholin-4-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- *N*-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- *N*-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)
- *N*-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- *N*-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- *N*-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- *N*-[Amino-(*N'*-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- *N*-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- *N*-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- *N*-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- *N*-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- *N*-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- *N*-[Amino-(*N'*-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- *N*-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- *N*-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- *N*-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- *N*-{Amino-[pyridin-4ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- *N*-{Amino-[pyridin-3ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- *N*-[Amino-(pyridin-3ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- *N*-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)

- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- *N*-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-*C*-phenyl-methansulfonamid (31)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- 1-Methyl-1*H*-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (38)
- *N*-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[*b*]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- *N*-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)

- N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (51)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Verbindung ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel I vorliegt.
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Verbindung ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel Ia vorliegt.
12. Sulfonylguanidine gemäß den allgemeinen tautomeren Formeln I und Ia,

**I****Ia**

, worin

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

$R^3$  Wasserstoff entspricht,

mit Ausnahme von Verbindungen, bei denen  $R^2$  über  $CH_2$  gebundenes Phenyl bedeutet und  $R^1$  mit Methyl oder  $NH_2$  substituiertes oder unsubstituiertes – Phenyl auch mit ankondensiertem Ringsystem ist,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

13. Sulfonylguanidine gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit  $NO_2$ ,  $NH_2$ , F, Cl, Br, I, OH oder SH; oder  $-NHC(O)-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-OC_{1-4}$ -Alkyl,  $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ , mit der  $C_{1-4}$ -Alkyl-Gruppe jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert substituiert;

insbesondere

$R^1$  ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>; C<sub>1-4</sub>- Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-Propyl, t-Butyl, Methoxy, OCF<sub>3</sub> oder Ethoxy, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise meta oder para, insbesondere para; substituiert.

14. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

$R^2$  ausgewählt ist aus über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere -CH<sub>2</sub>-, gebundenem Pyridinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrimidinyl, vorzugsweise Pyridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, vorzugsweise einfach, insbesondere mit F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>- Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, vorzugsweise para, substituiert.

15. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen ausgewählt sind aus:

- N-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- N-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- N-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- N-{Amino-[pyridin-2ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- N-{Amino-[pyridin-4ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- N-{Amino-[pyridin-3ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)



- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-brom-benzolsulfonamid (32)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3,4-dichlor-benzolsulfonamid (33)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (34)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-iod-benzolsulfonamid (35)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-benzolsulfonamid (36)
- Naphthalin-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (37)
- 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (38)
- N-[4-({Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-sulfamoyl)-phenyl]-acetamid (39)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-fluor-benzolsulfonamid (40)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-2,4,6-trimethyl-benzolsulfonamid (41)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (42)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methoxy-benzolsulfonamid (43)
- Naphthalin-1-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (44)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-3-methyl-benzolsulfonamid (45)
- Thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (46)
- Quinolin-8-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (47)
- 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylenamid (48)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (49)
- N-{Amino-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (50)
- N-{Amino-[(pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (51)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (52)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (53)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (54)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (55)

- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (56)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-butyl-benzolsulfonamid (57)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-propyl-benzolsulfonamid (58)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-isopropyl-benzolsulfonamid (59)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (60)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (61)
- N-{Amino-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-methyl-benzolsulfonamid (62)
- N-{Amino-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methylen}-4-chlor-benzolsulfonamid (63)

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; in beiden tautomeren Formen nach Formeln I und Ia, ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia, wobei die bevorzugte tautomere Form von Verbindung zu Verbindung z.B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

16. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein Sulfonylguanidin ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel I vorliegt.
17. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein Sulfonylguanidin ganz oder überwiegend in der tautomeren Form gemäß Formel Ia vorliegt.

18. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
19. Arzneimittel gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß ein enthaltenes Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17, als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.
20. Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

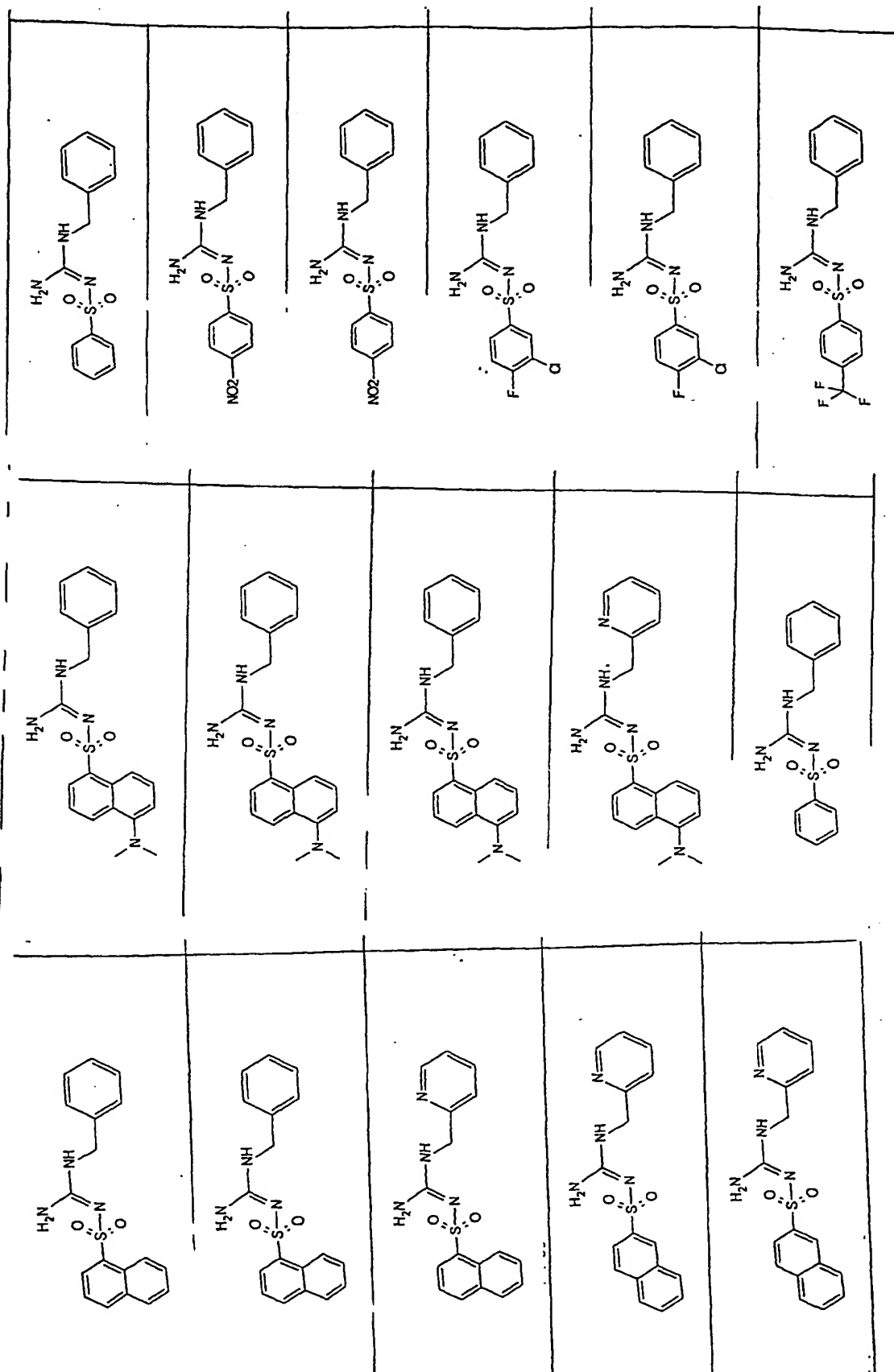
oder

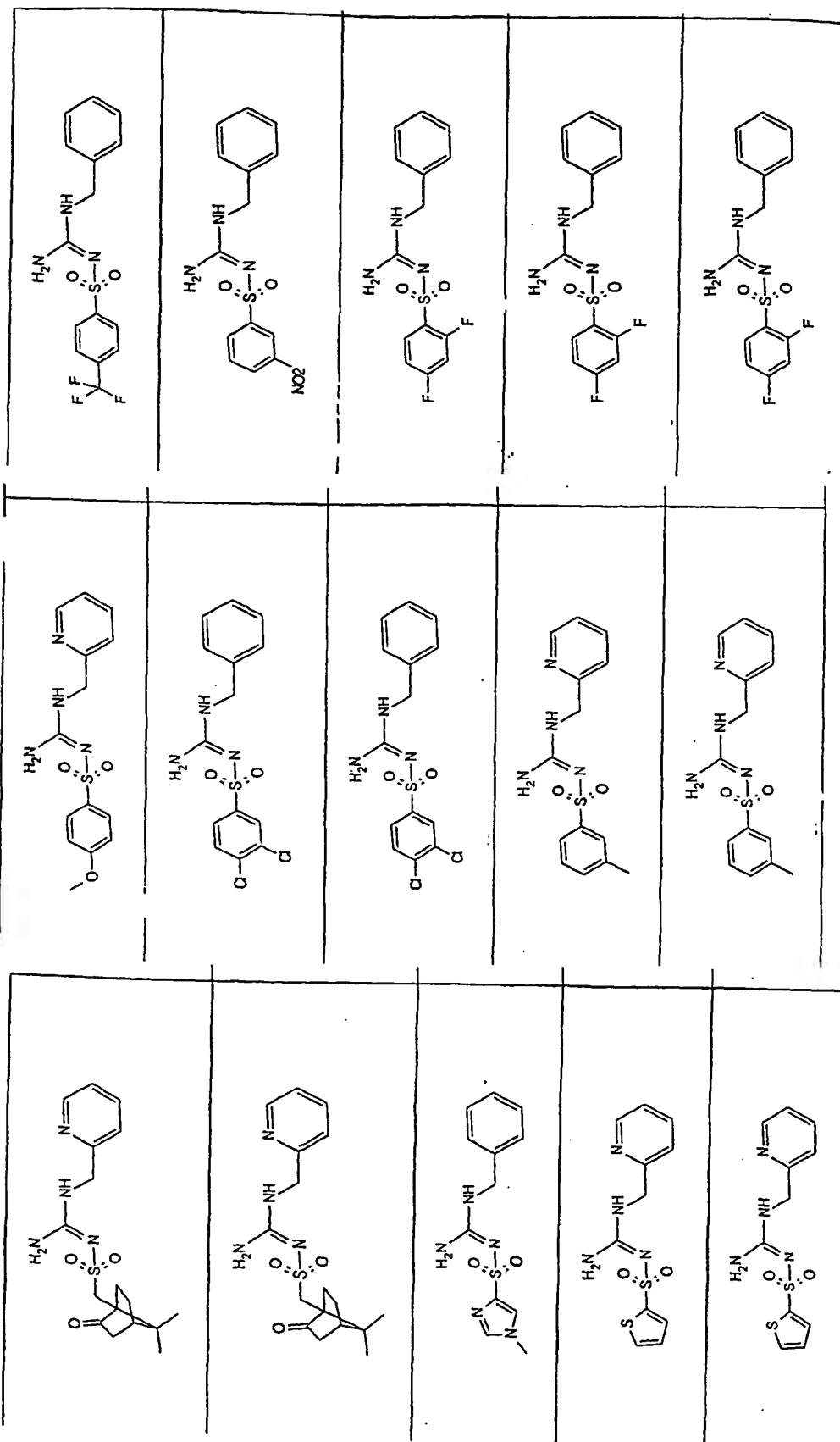
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder

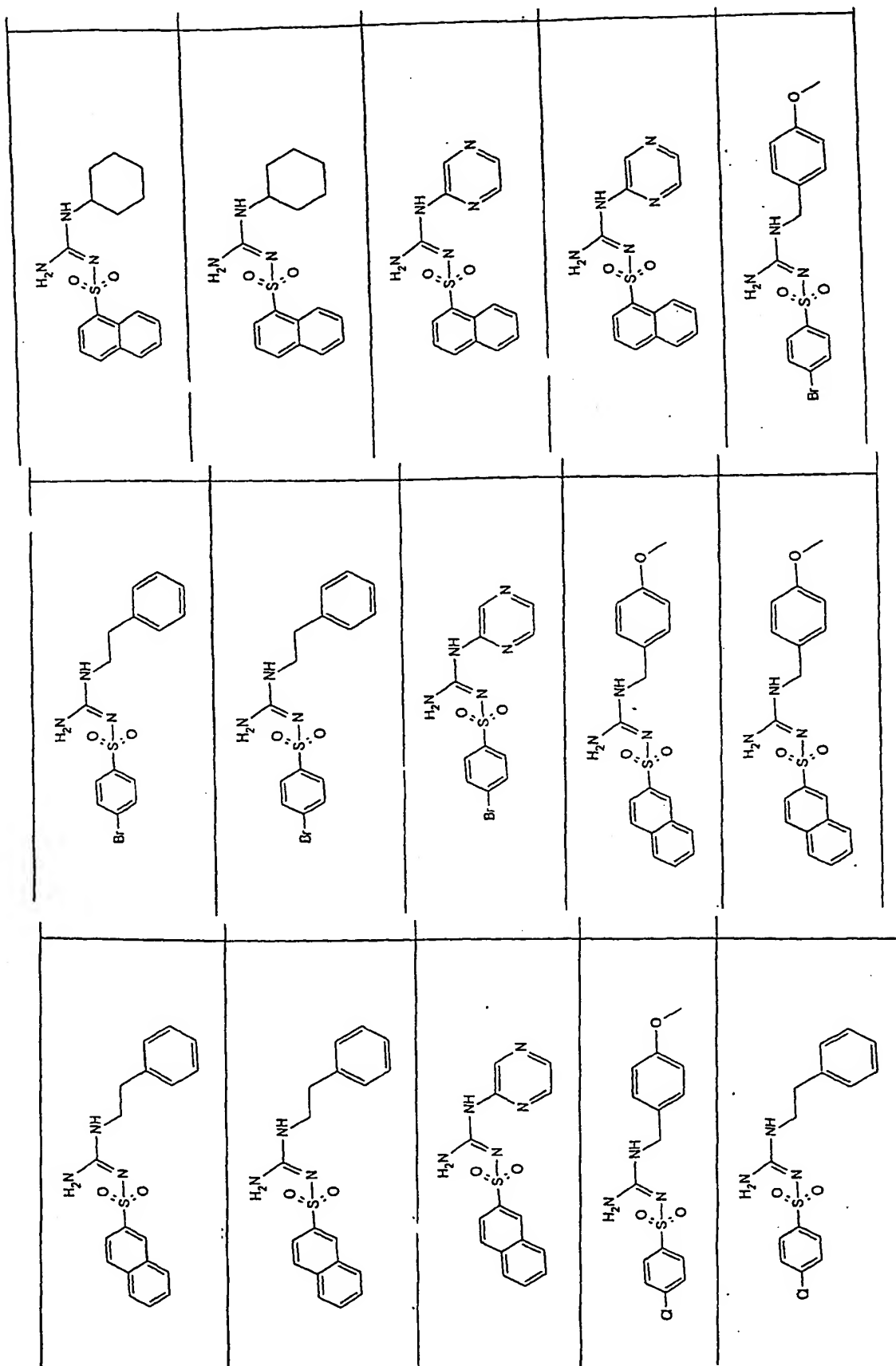
postpoliomyelitischen Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie;  
oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

21. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und 20, dadurch gekennzeichnet, daß ein verwendetes Sulfonylguanidin als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere und/oder ausschließlich in einer der tautomeren Formen nach Formeln I oder Ia oder auch in Mischungen beider Formen nach Formeln I und Ia vorliegt.

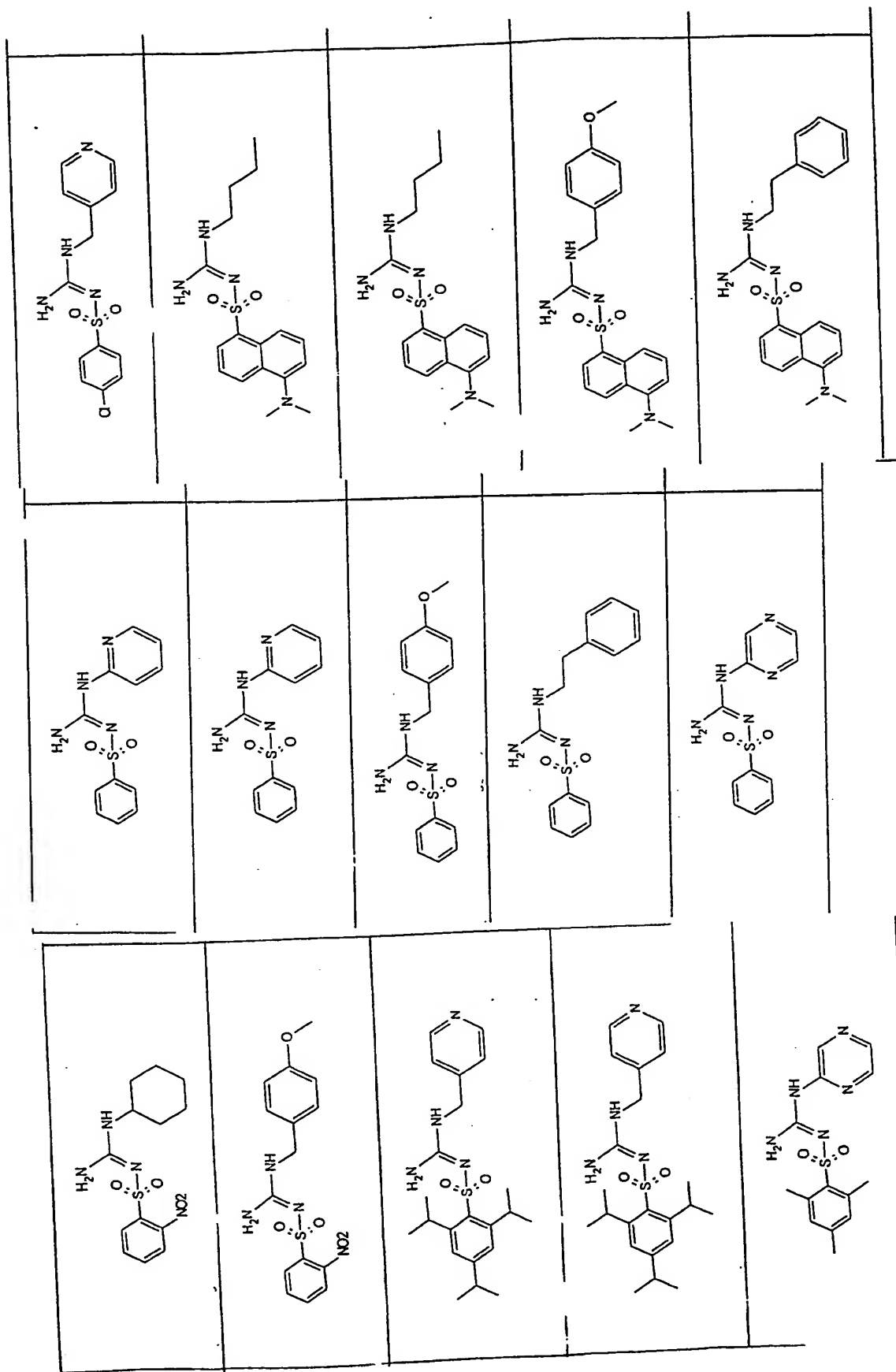
1/40



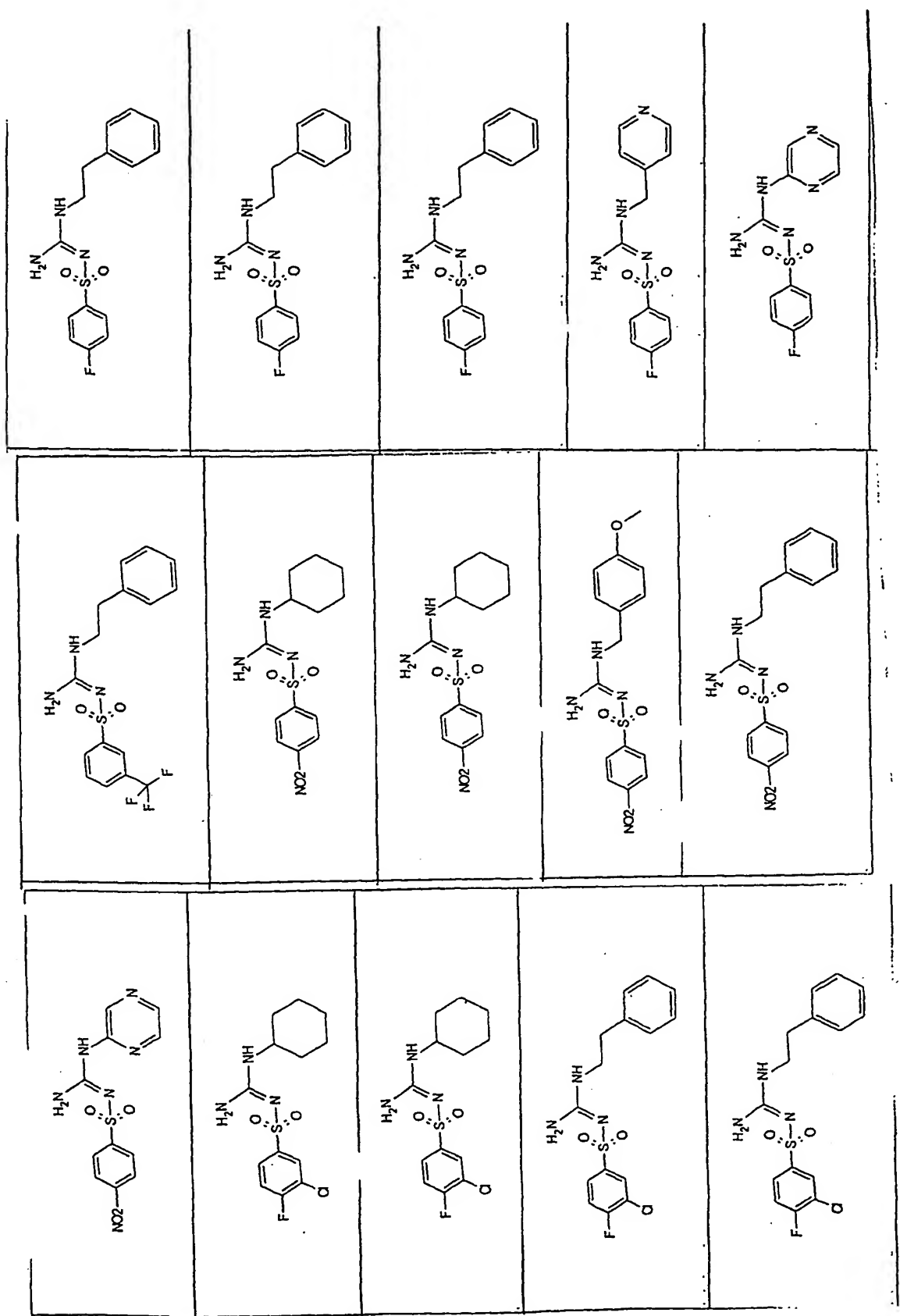




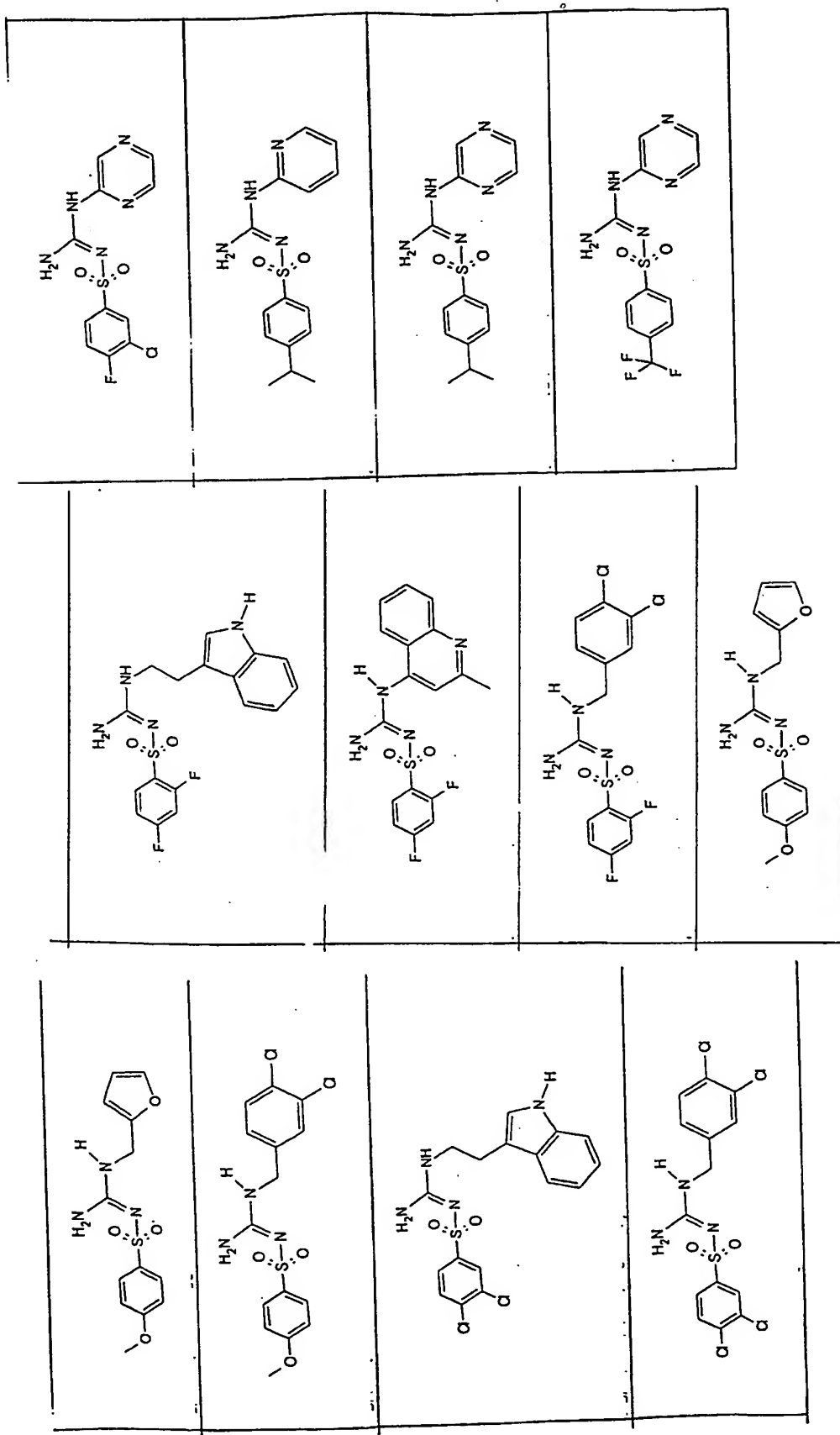
4/40



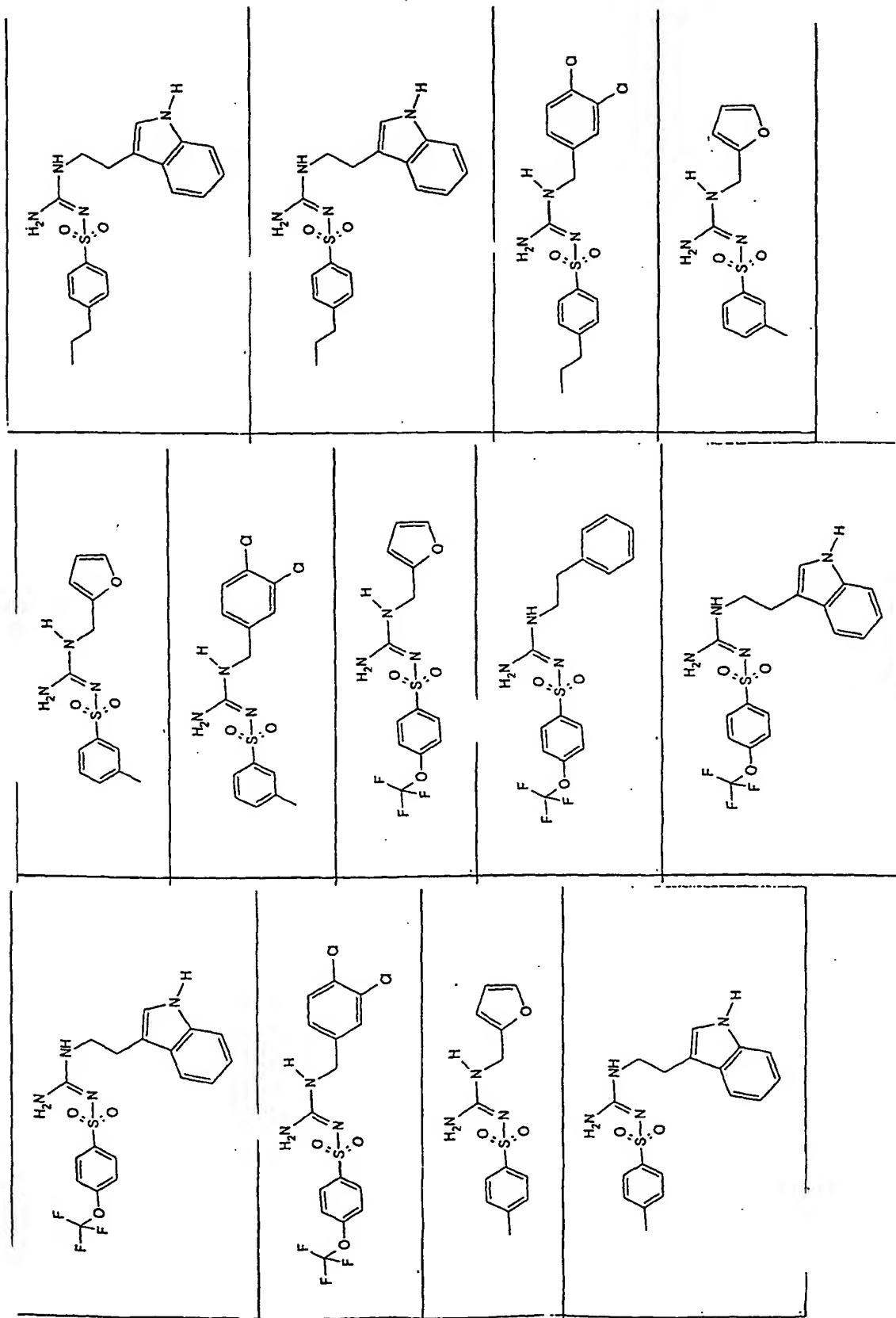




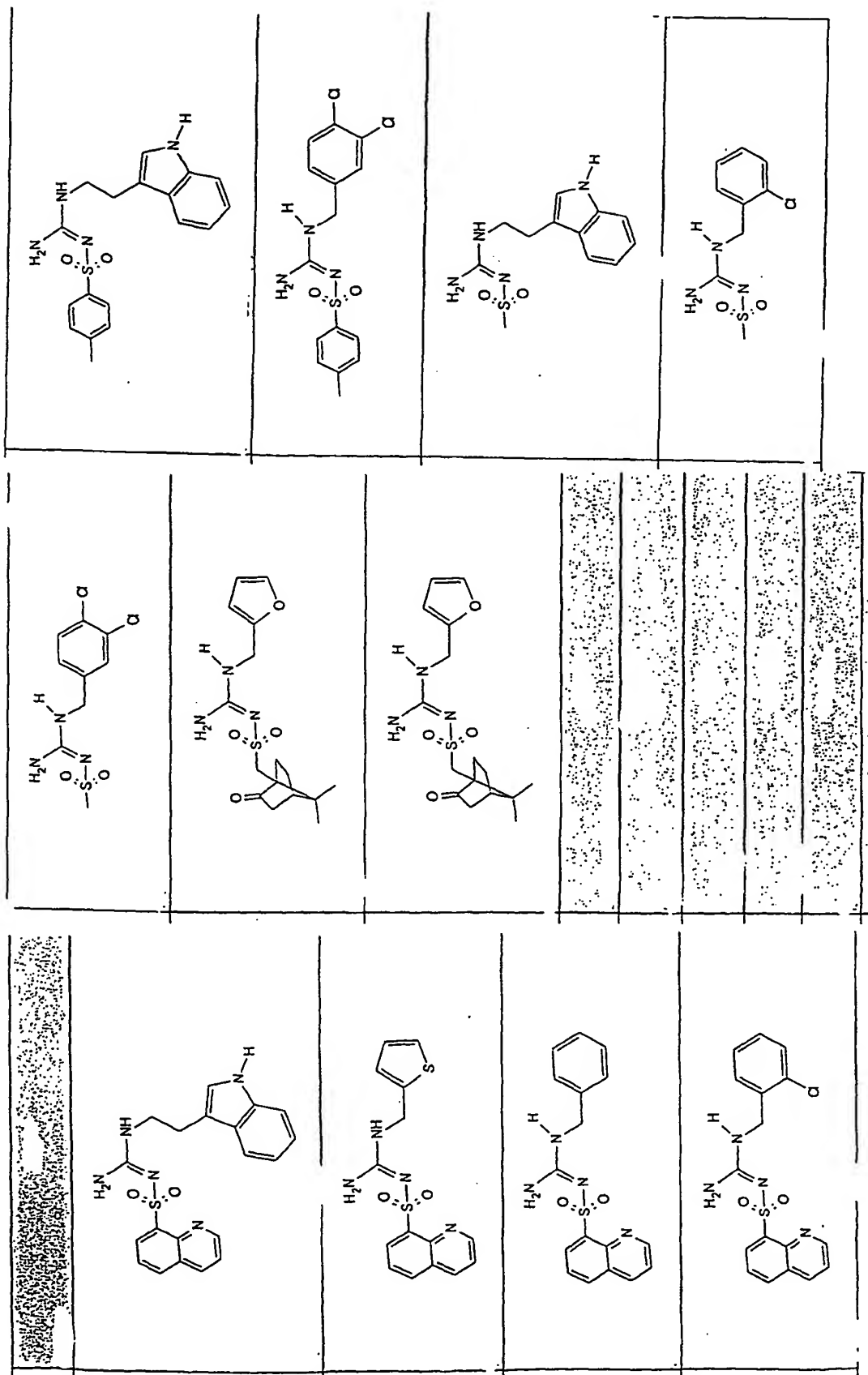
6/40

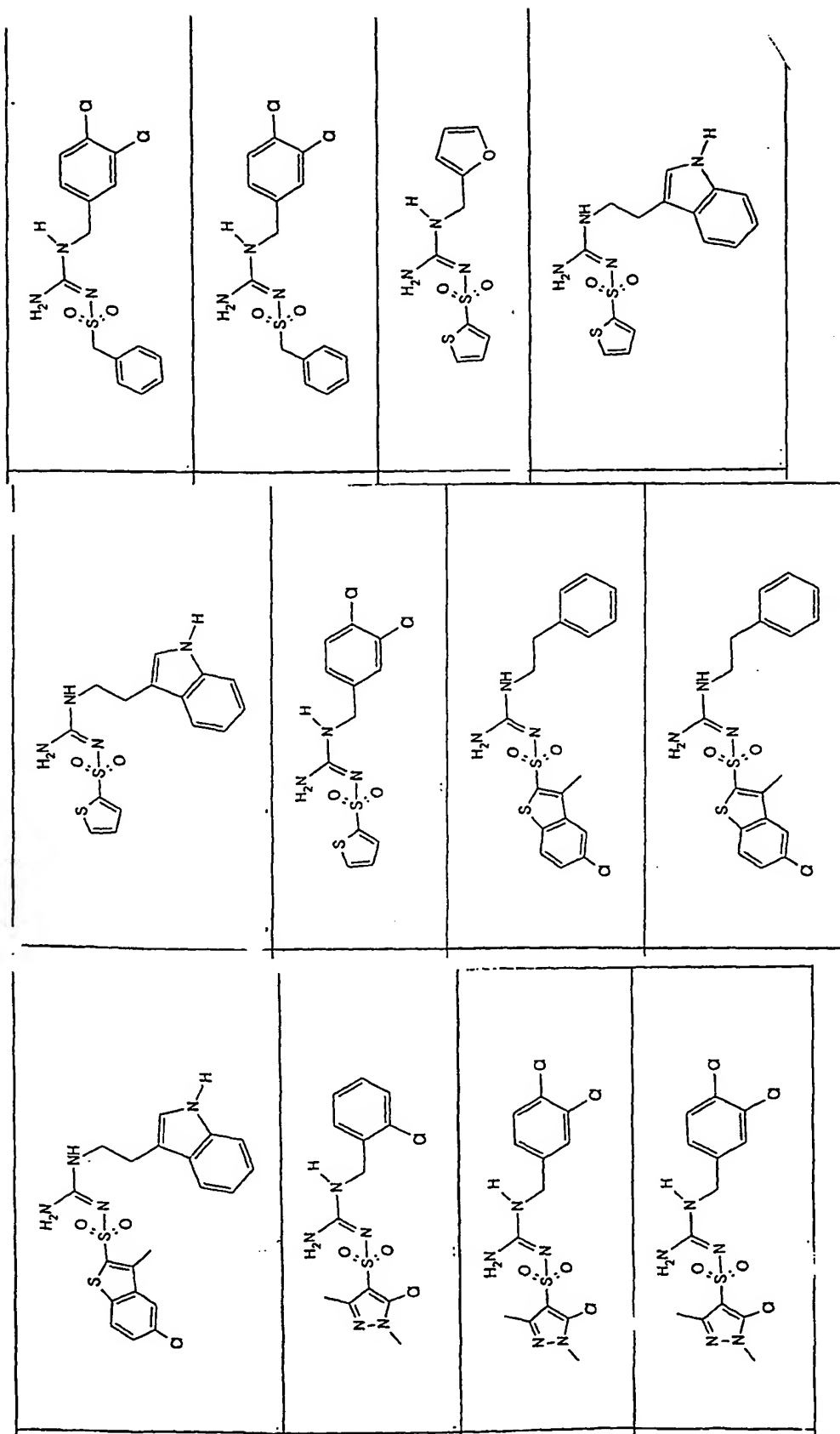


7/40

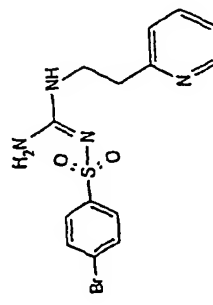
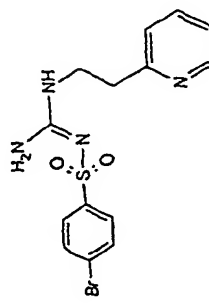
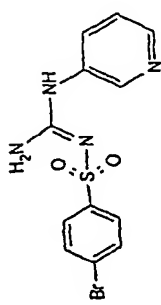
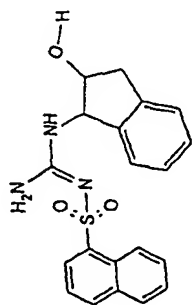
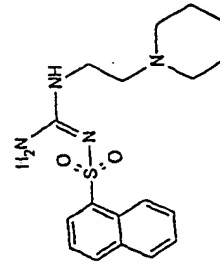
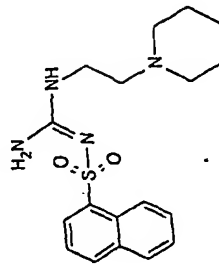
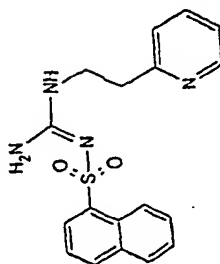
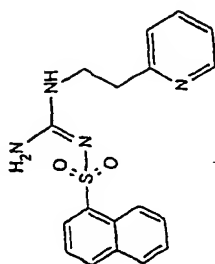
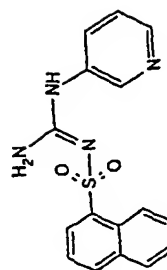


8/40

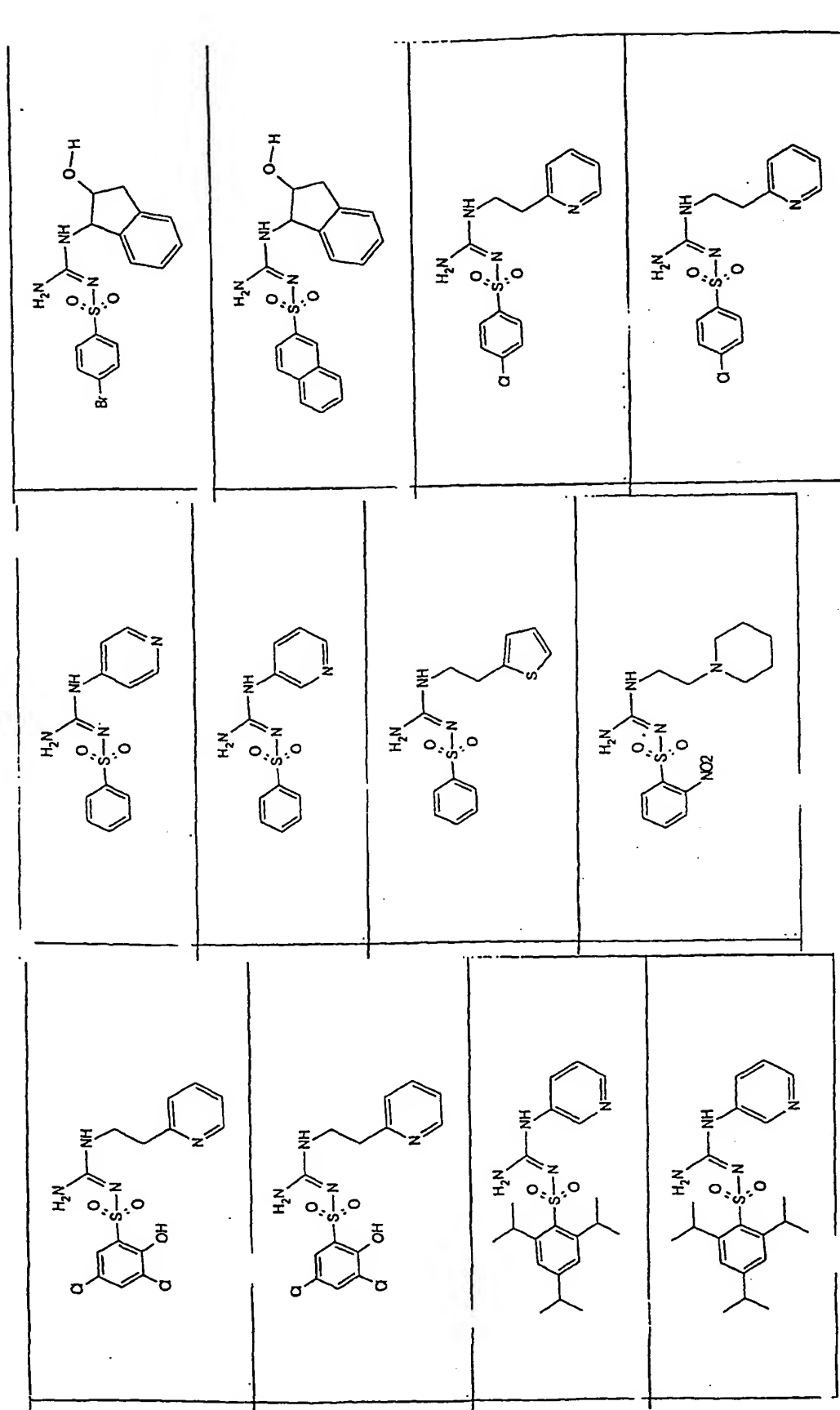




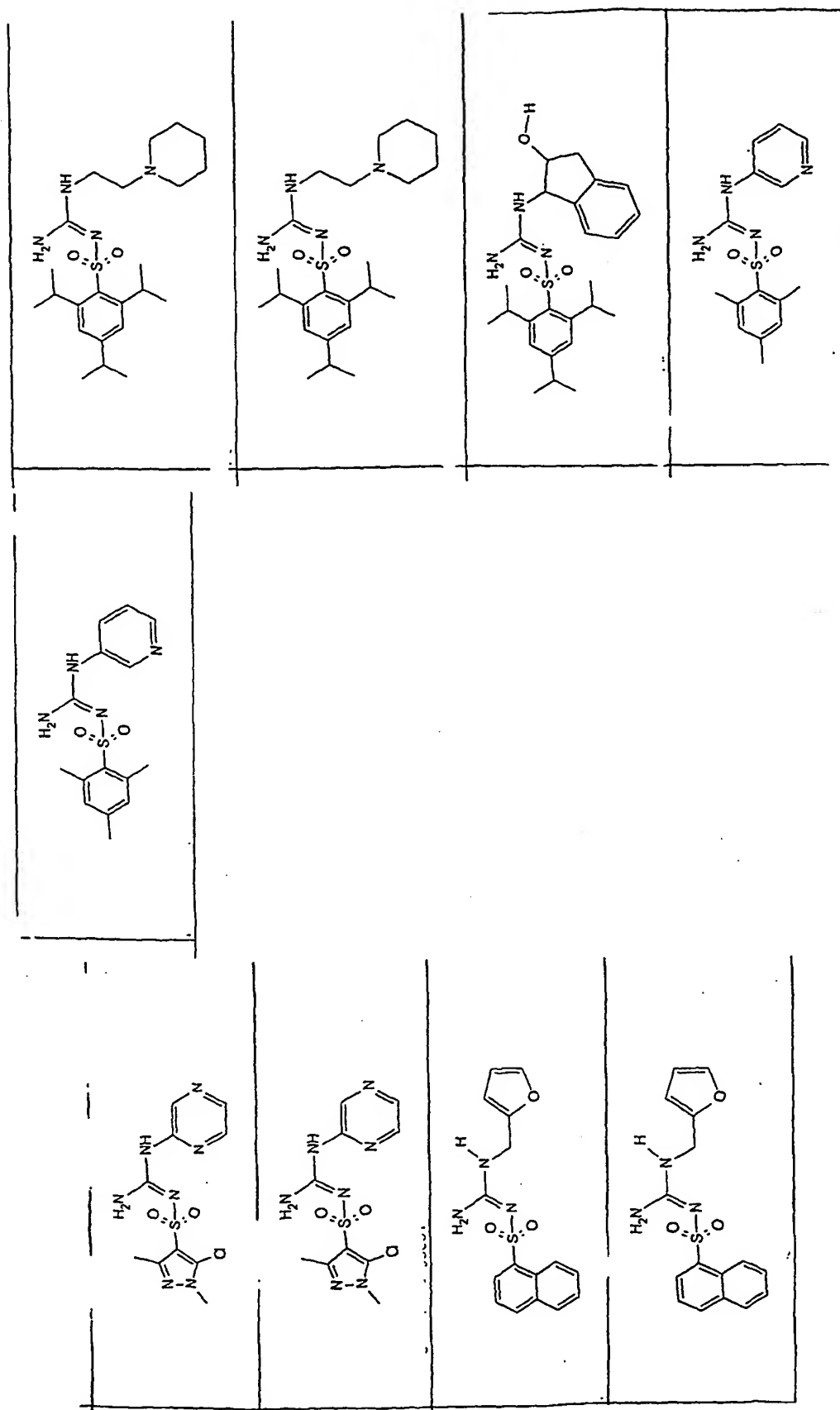
10/40



11/40

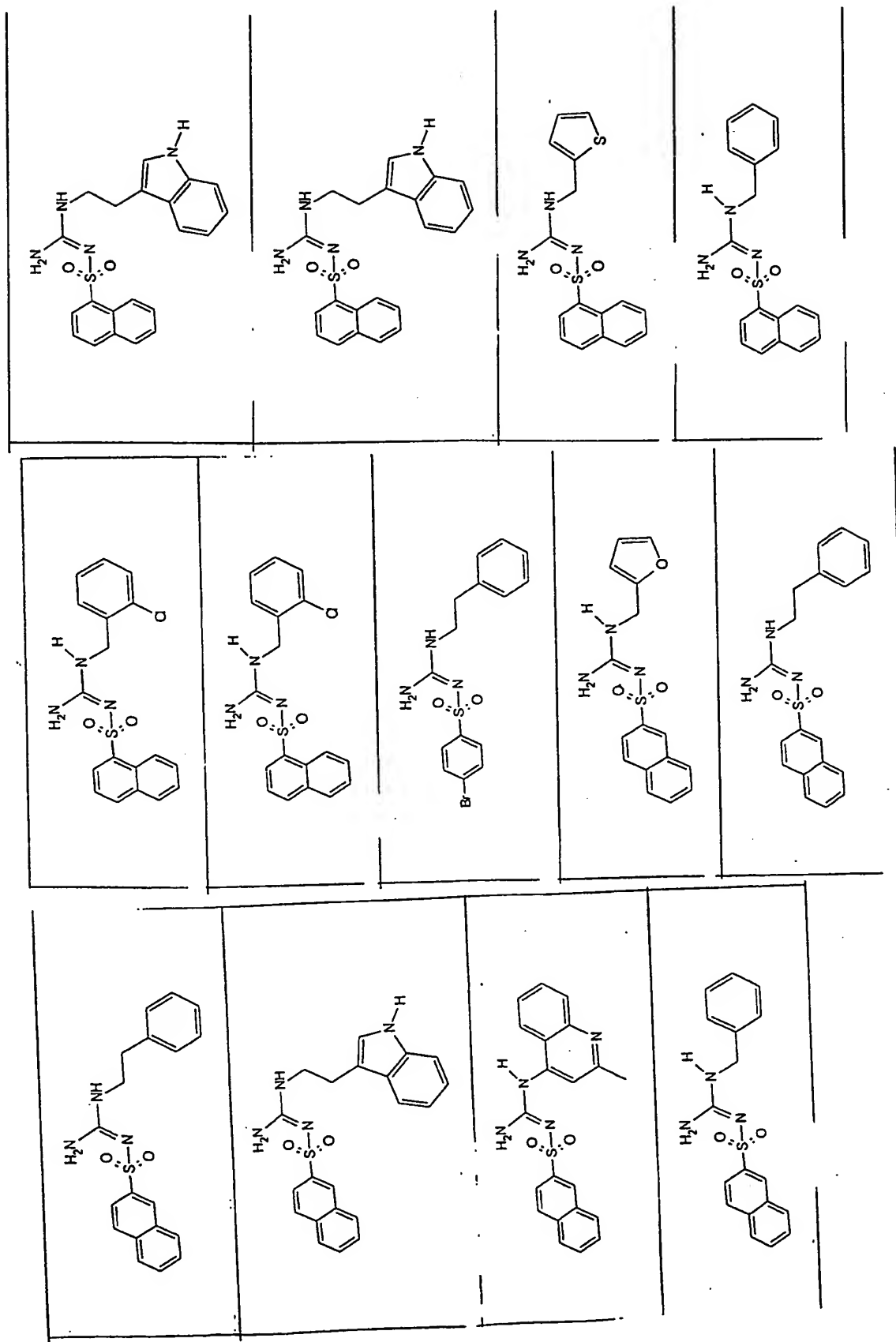


12/40

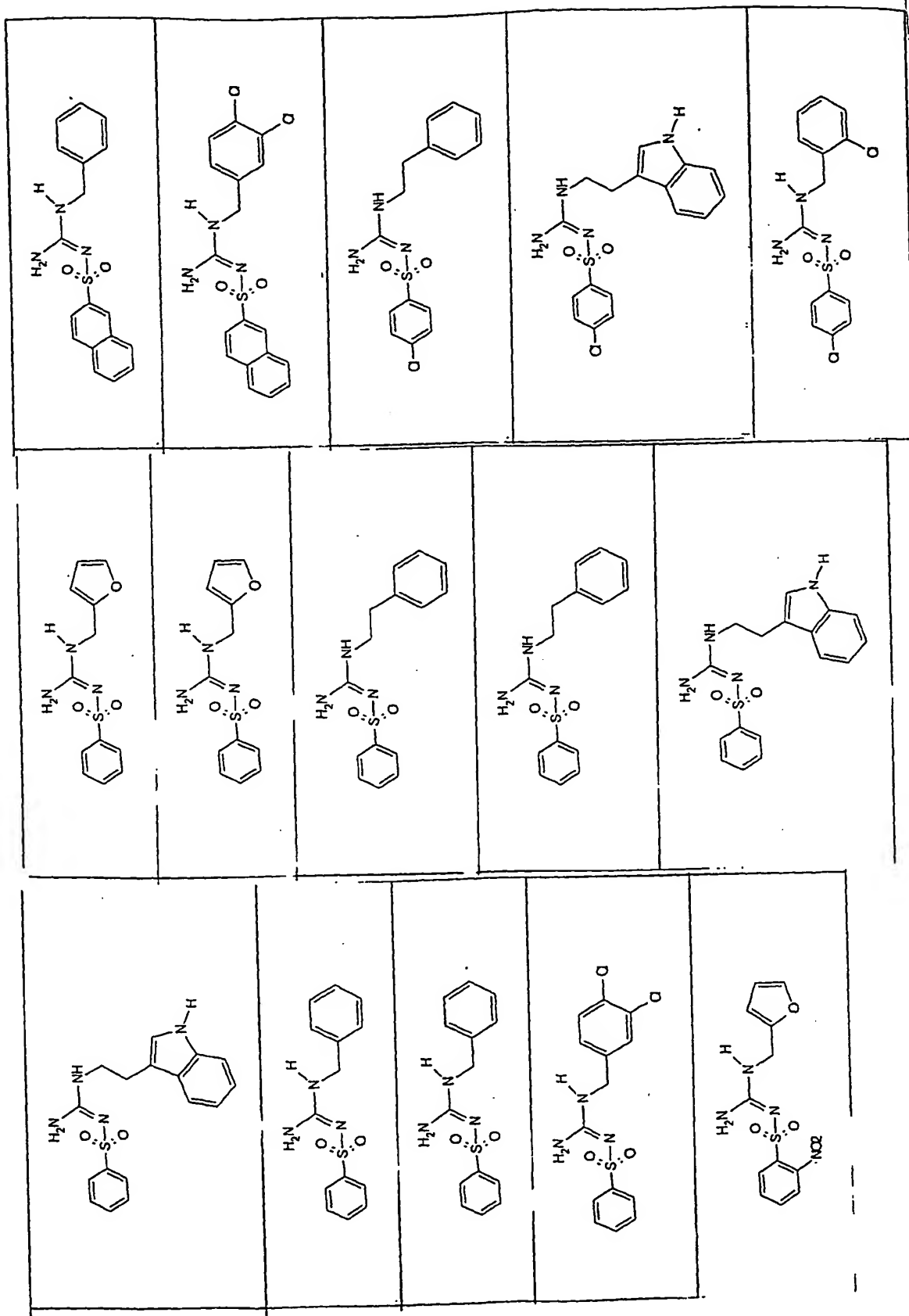


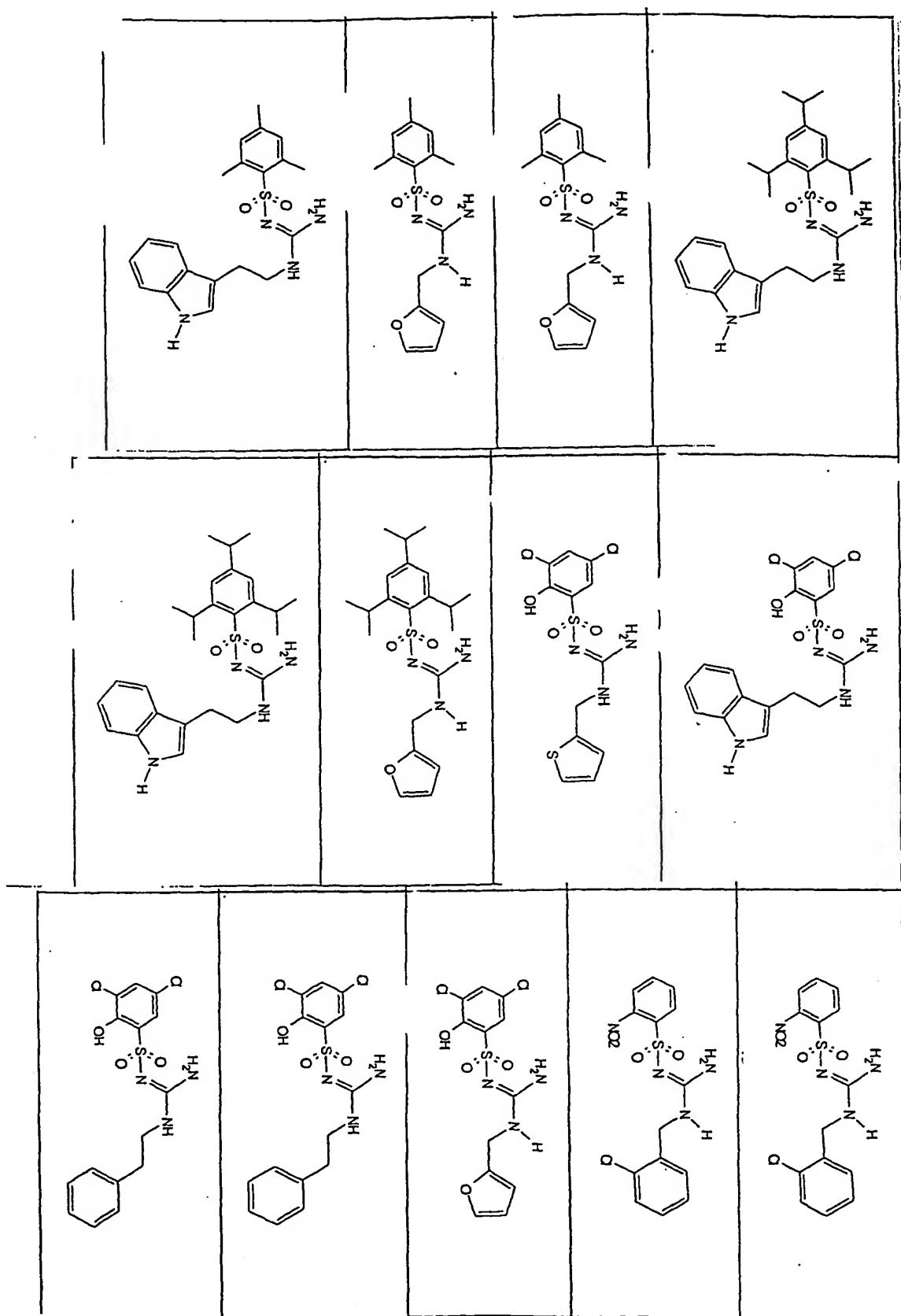


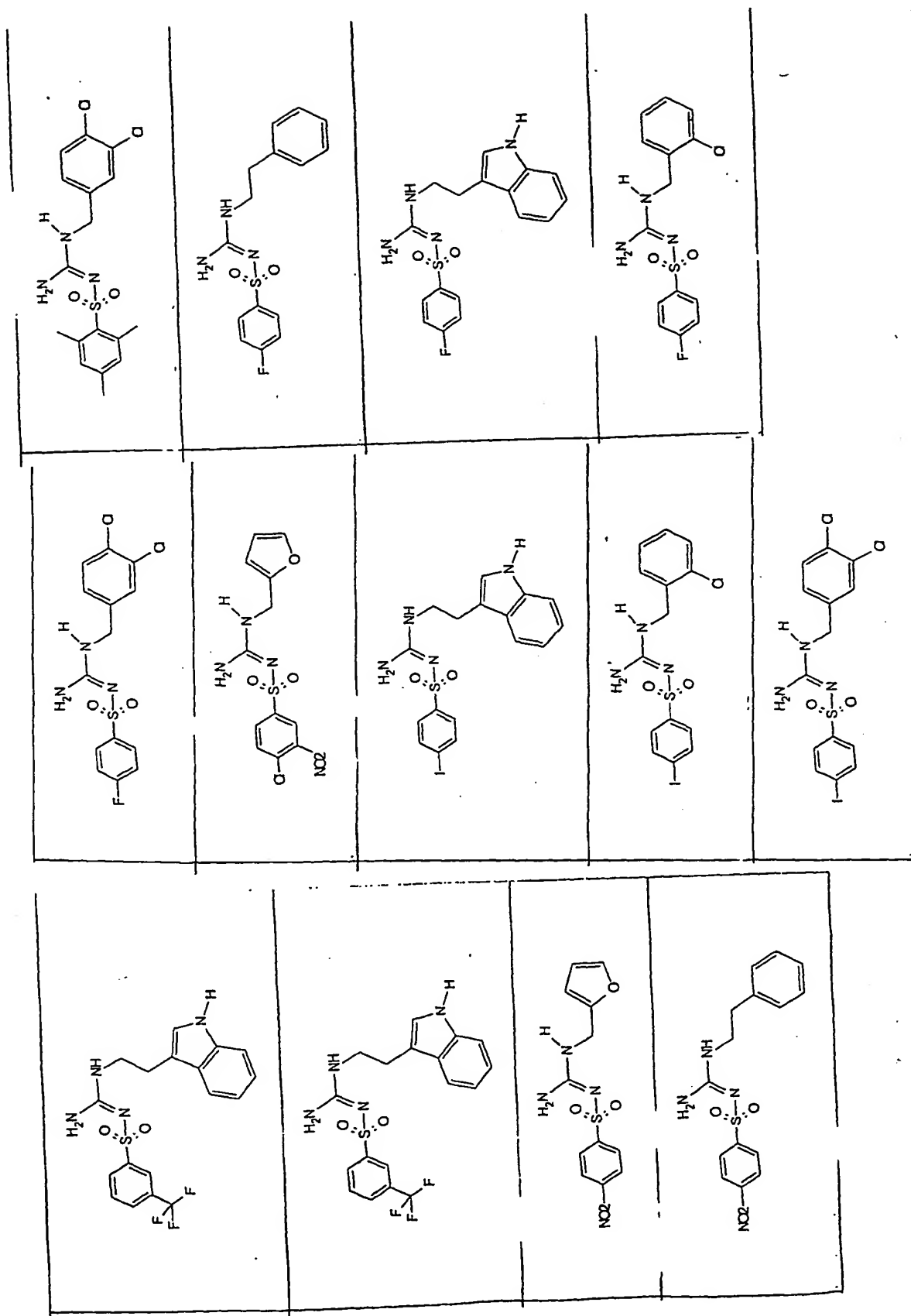
13/40

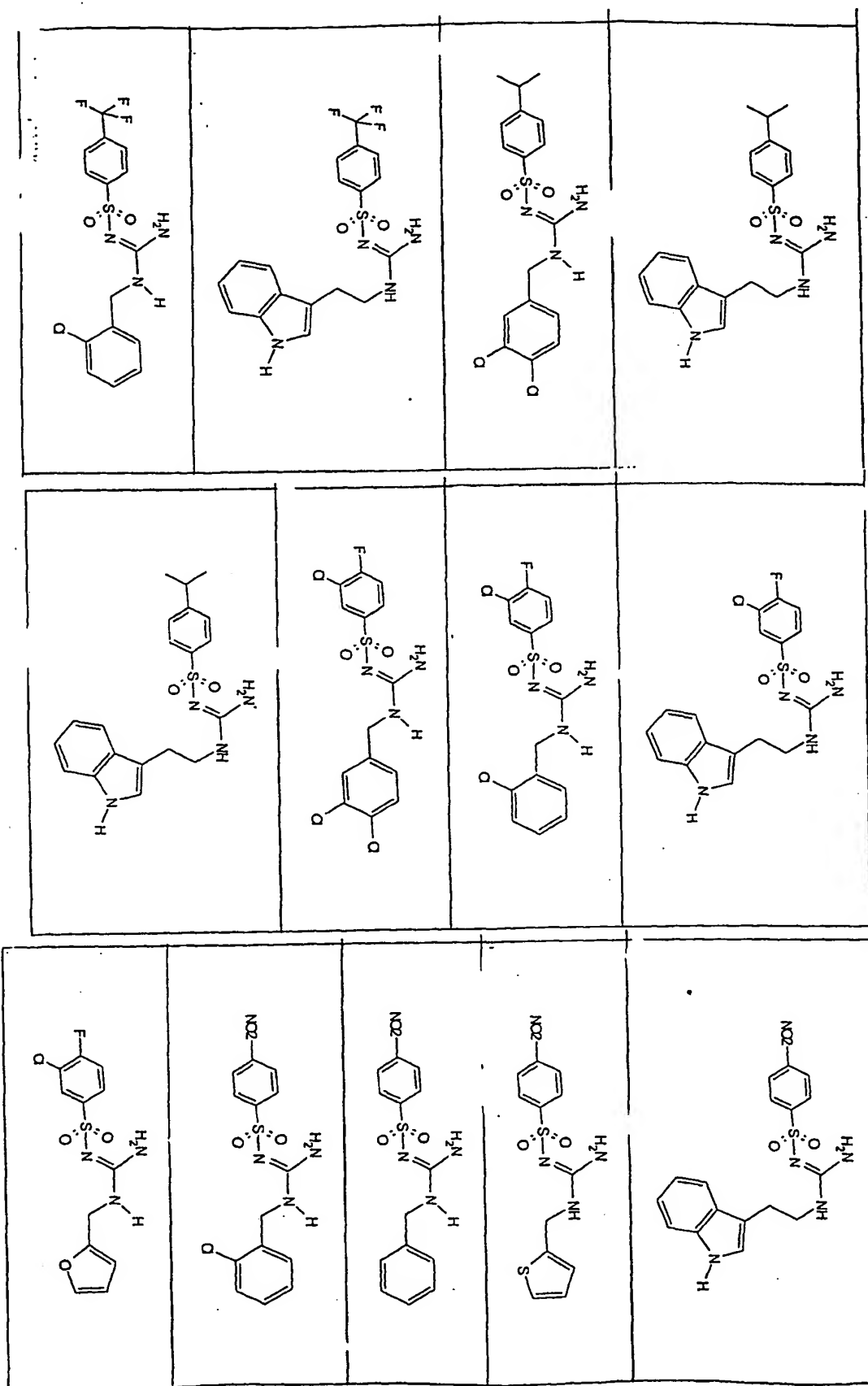


14/40

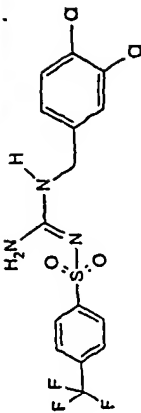
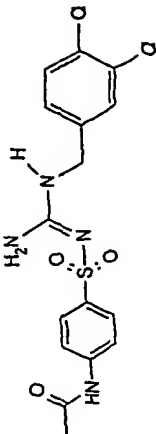
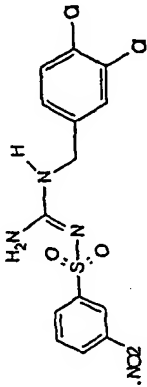
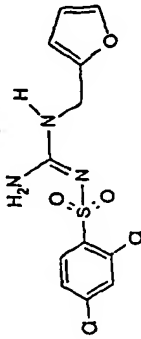
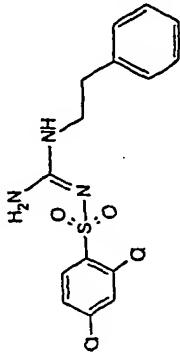
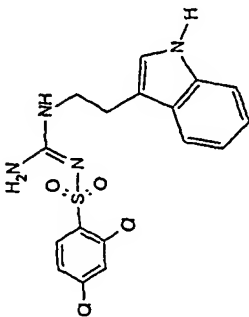
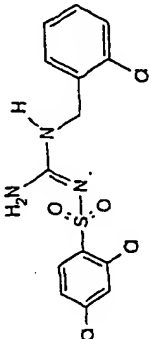
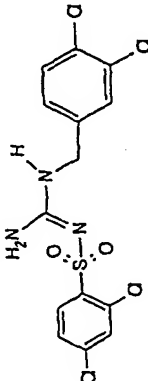
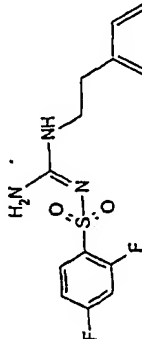
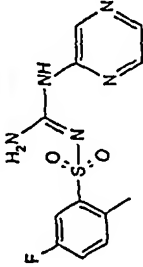
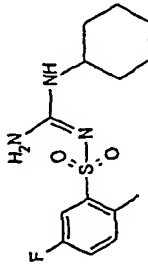
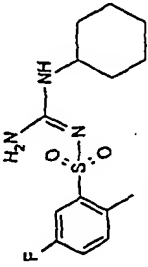
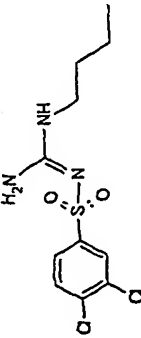
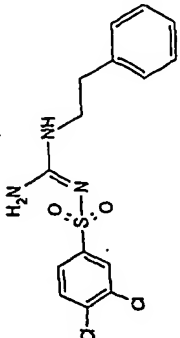


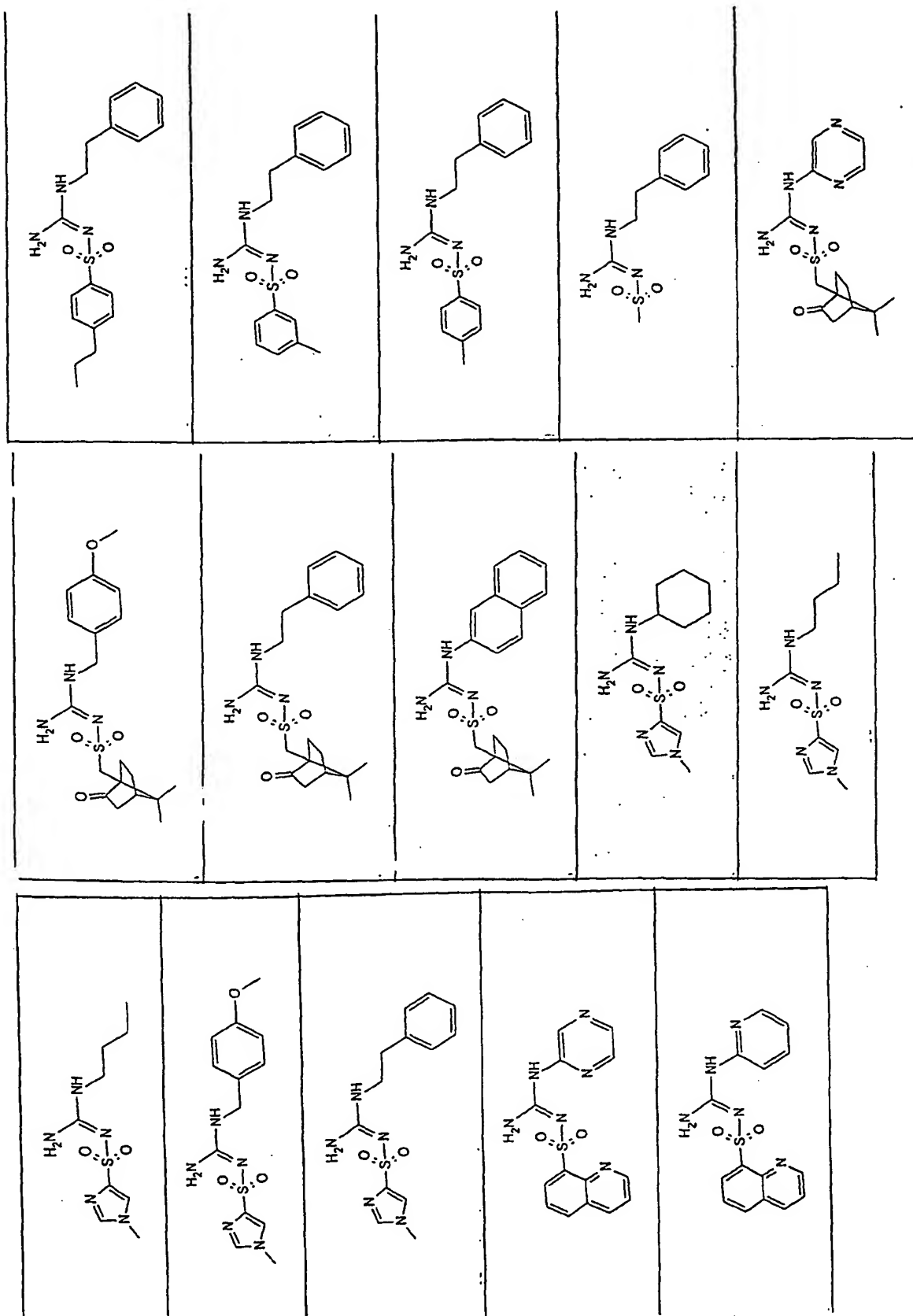


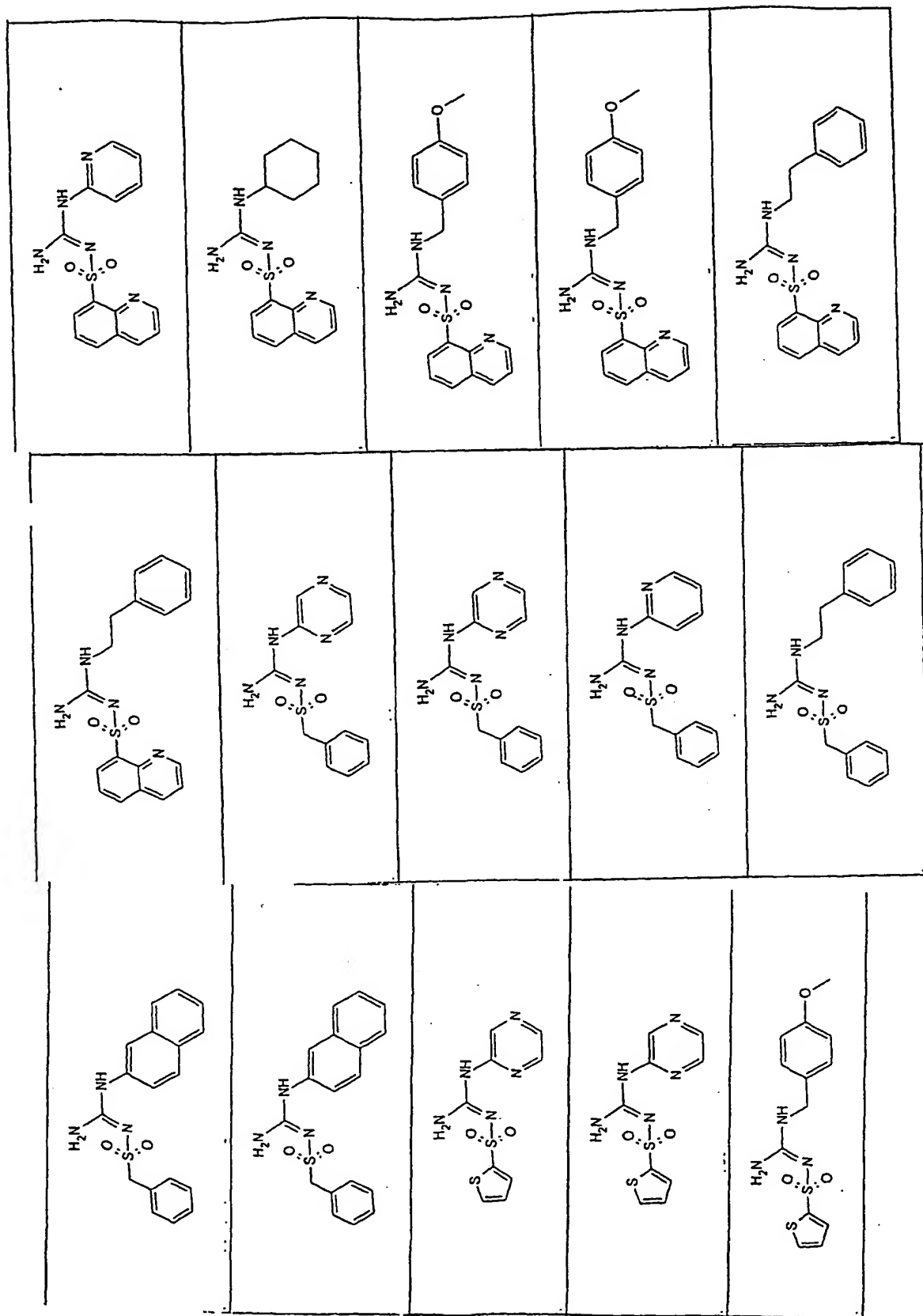




18/40

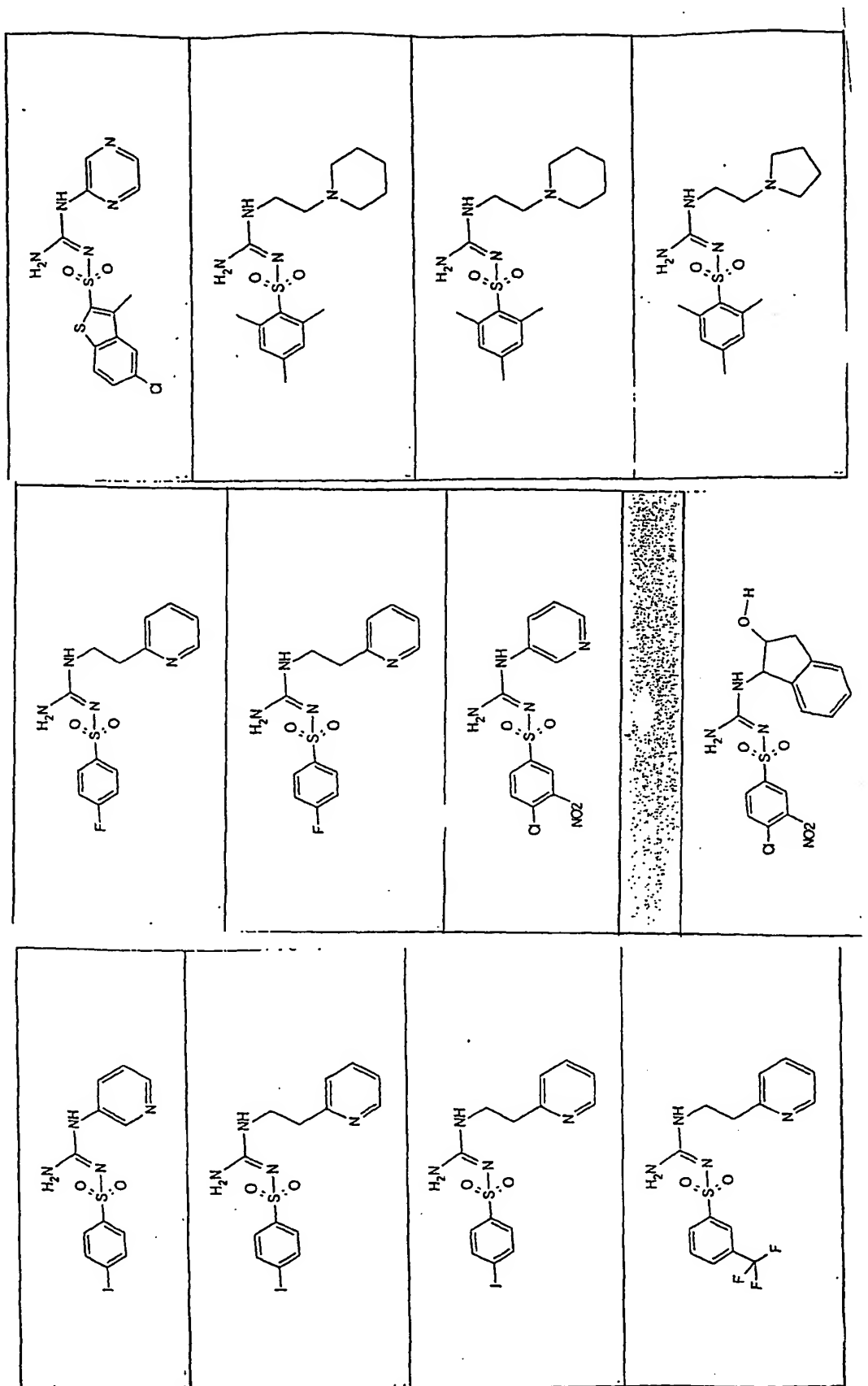
				
				
 PSA000024-AMN006001	 PSA000024-AMN000002	 PSA000024-AMN000002	 PSA000027-AMN000005	



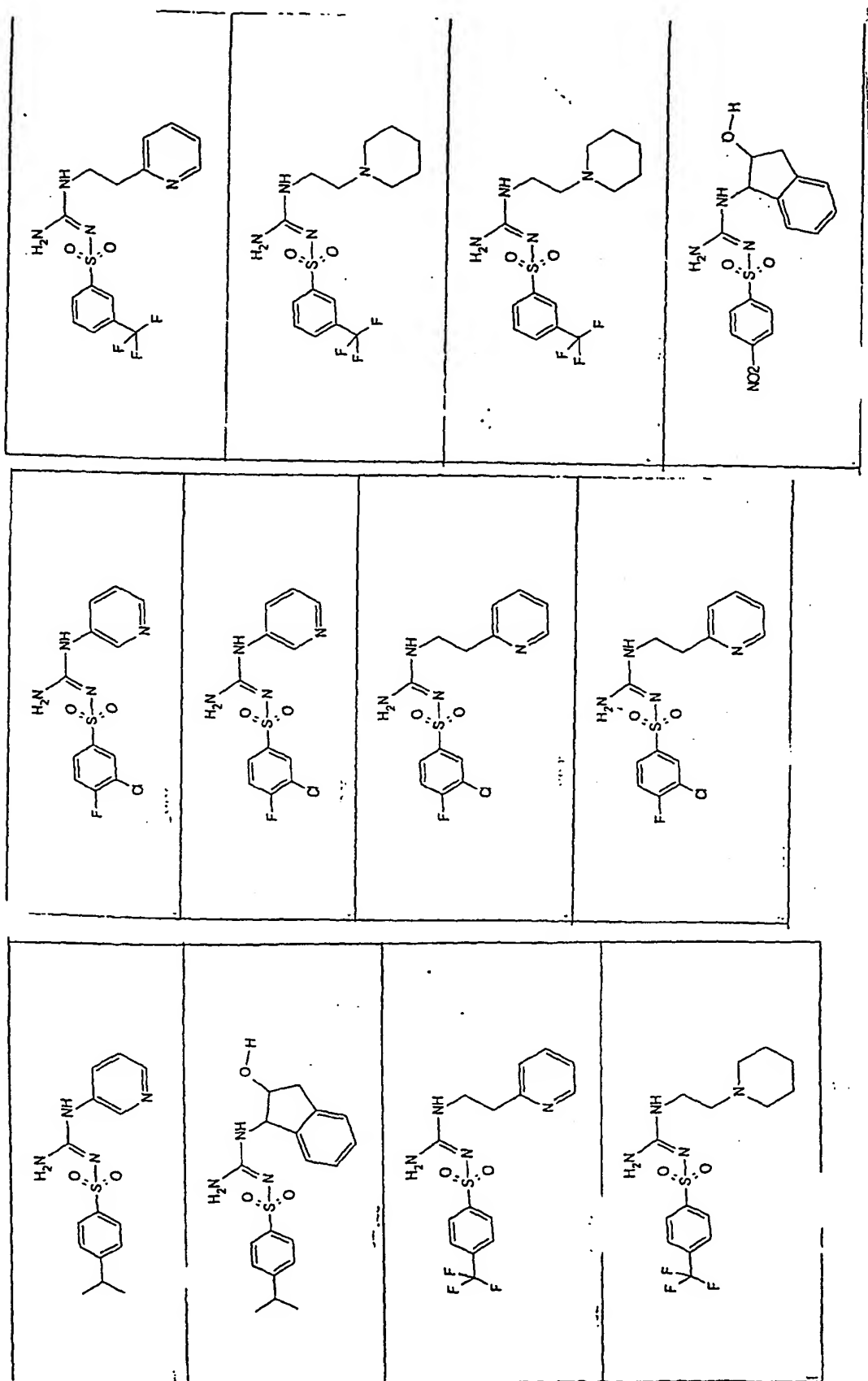




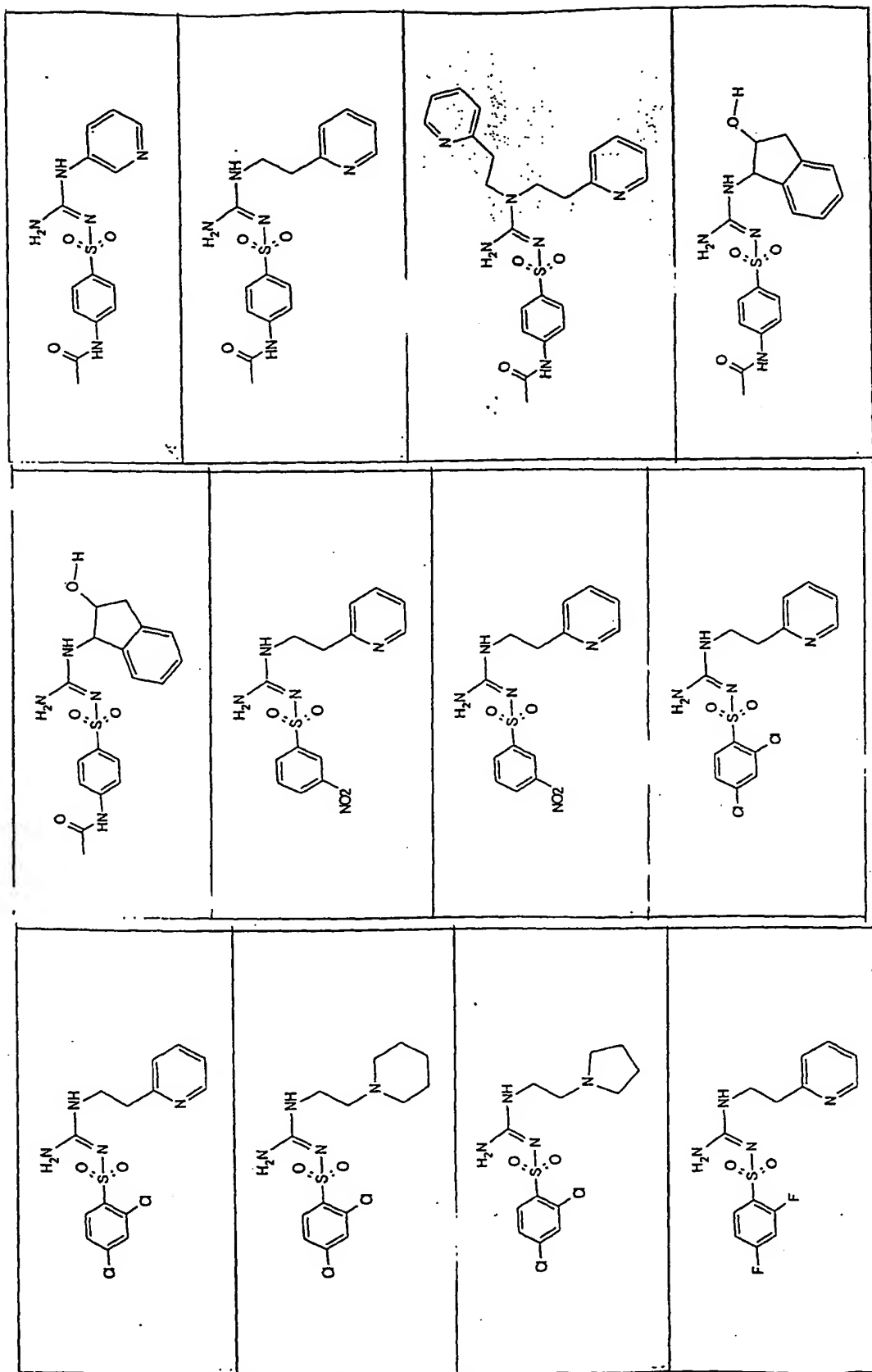
21/40



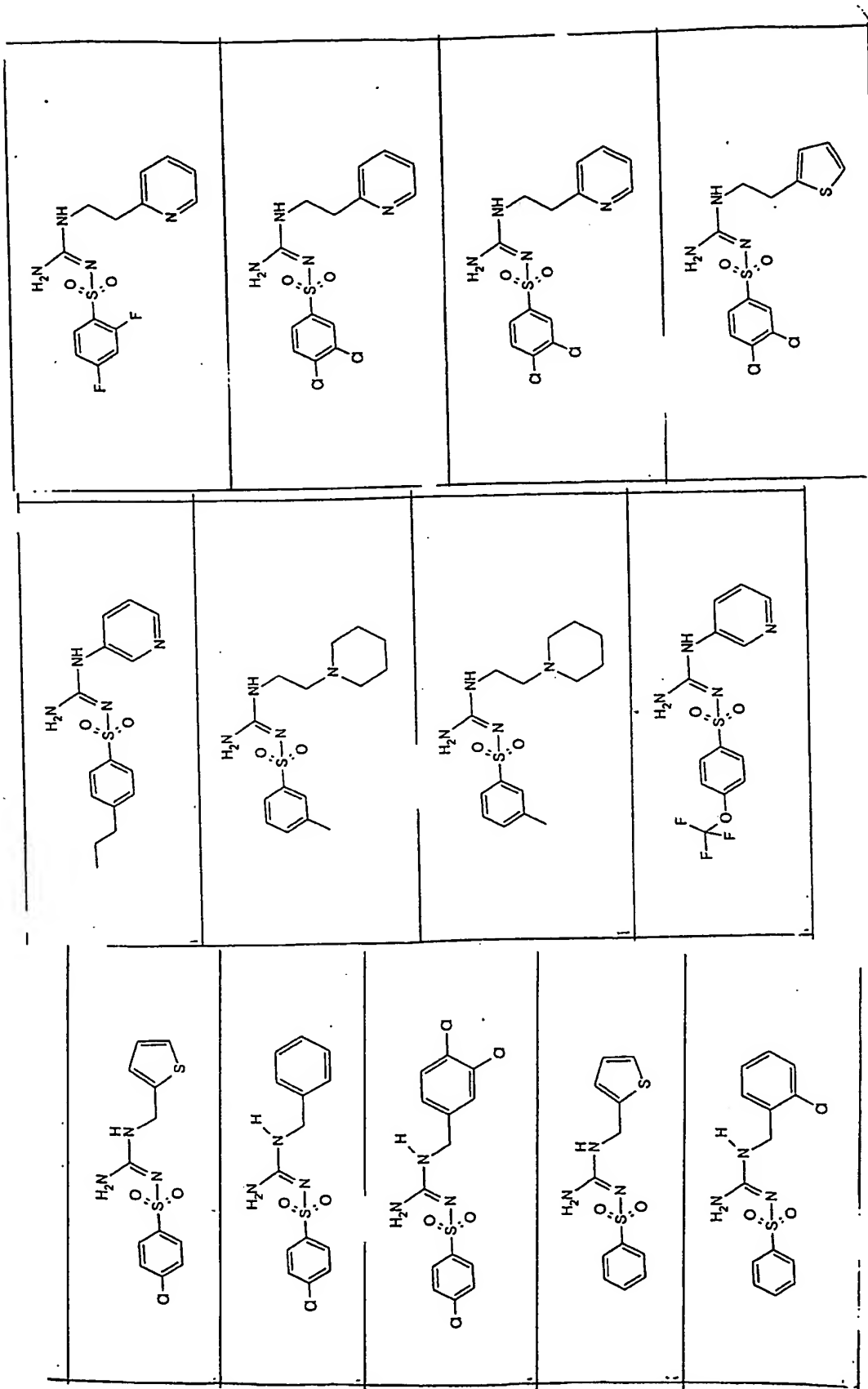
22/40



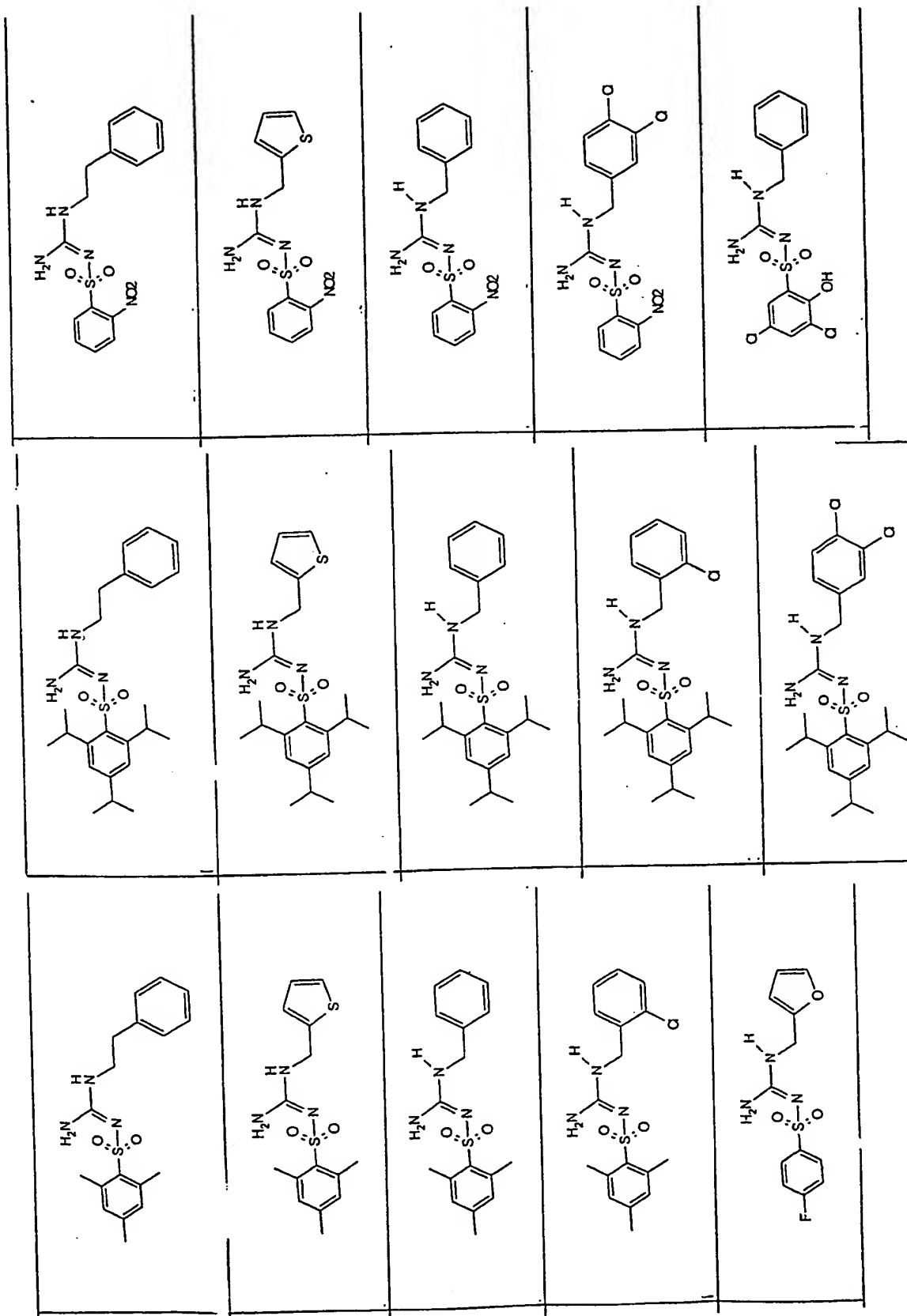
23/40

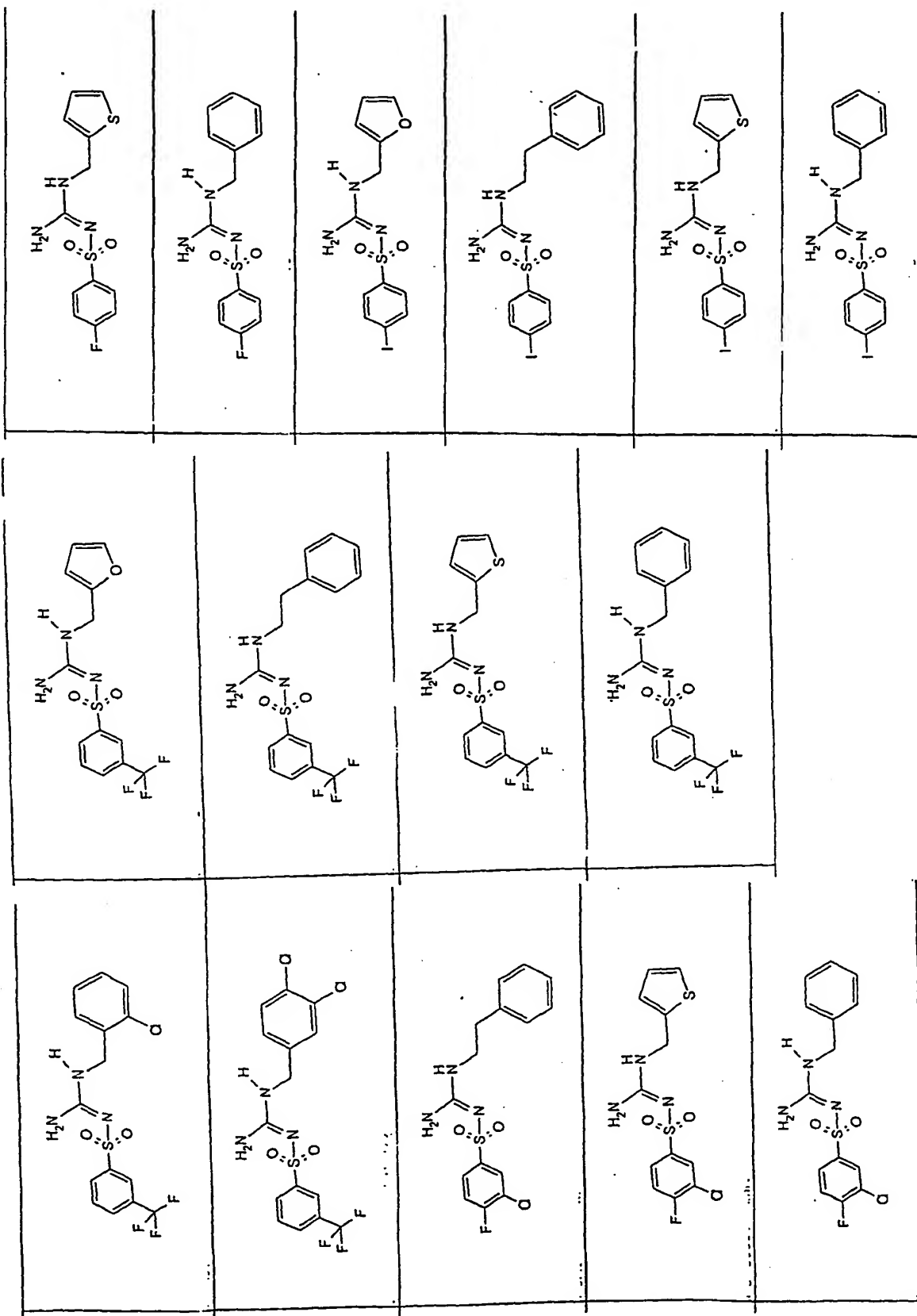


24/40

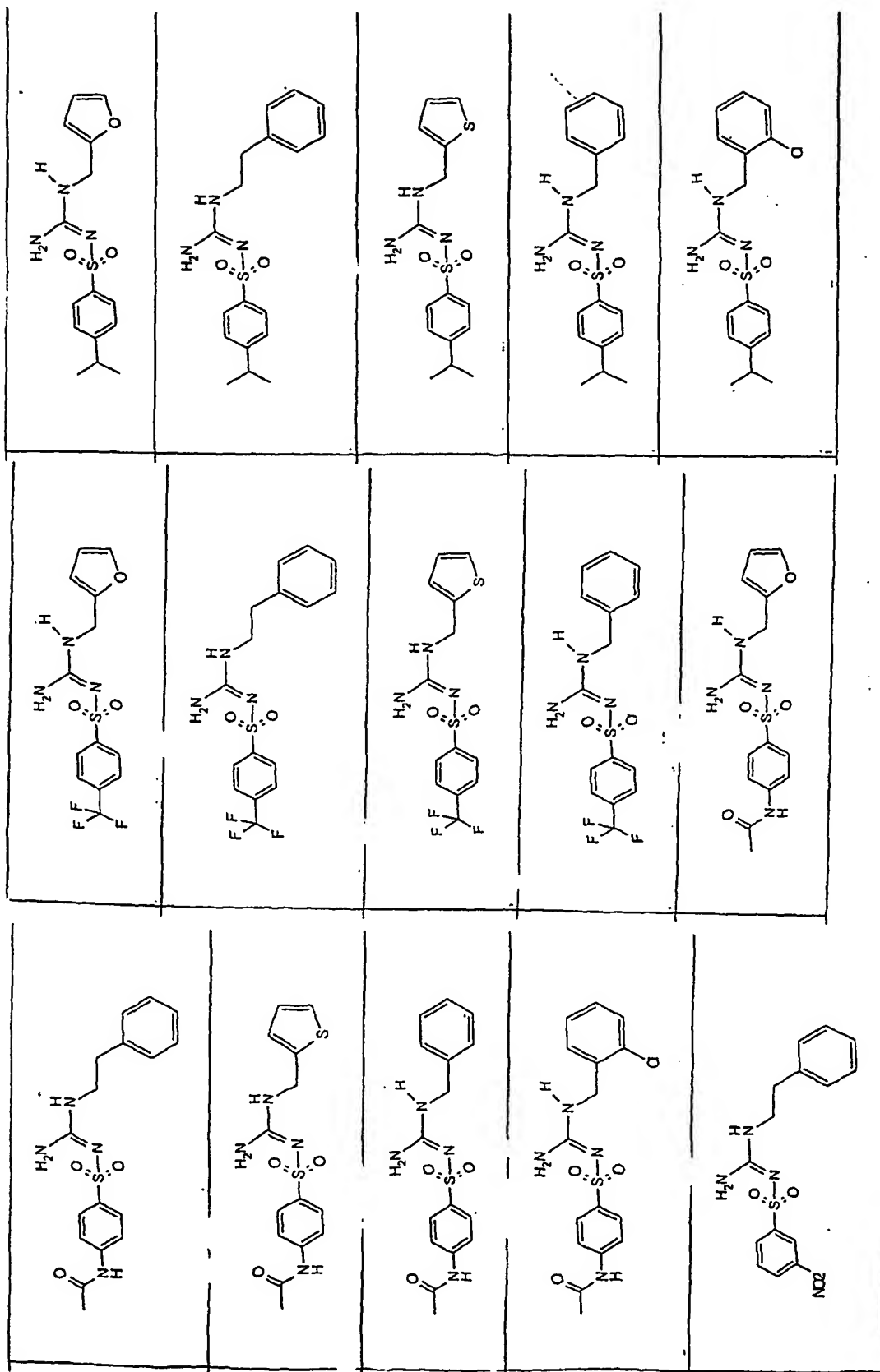


25/40

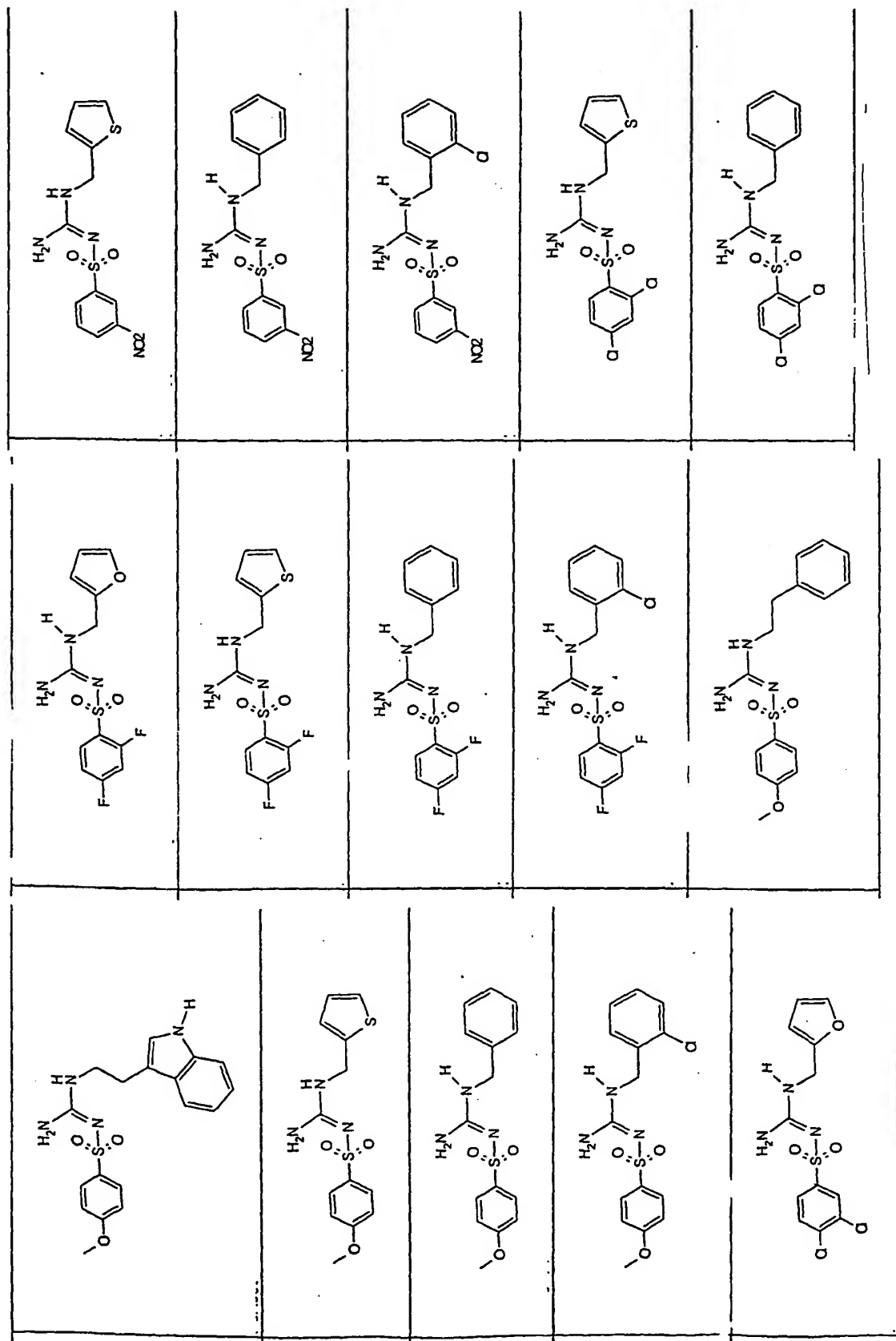




27/40

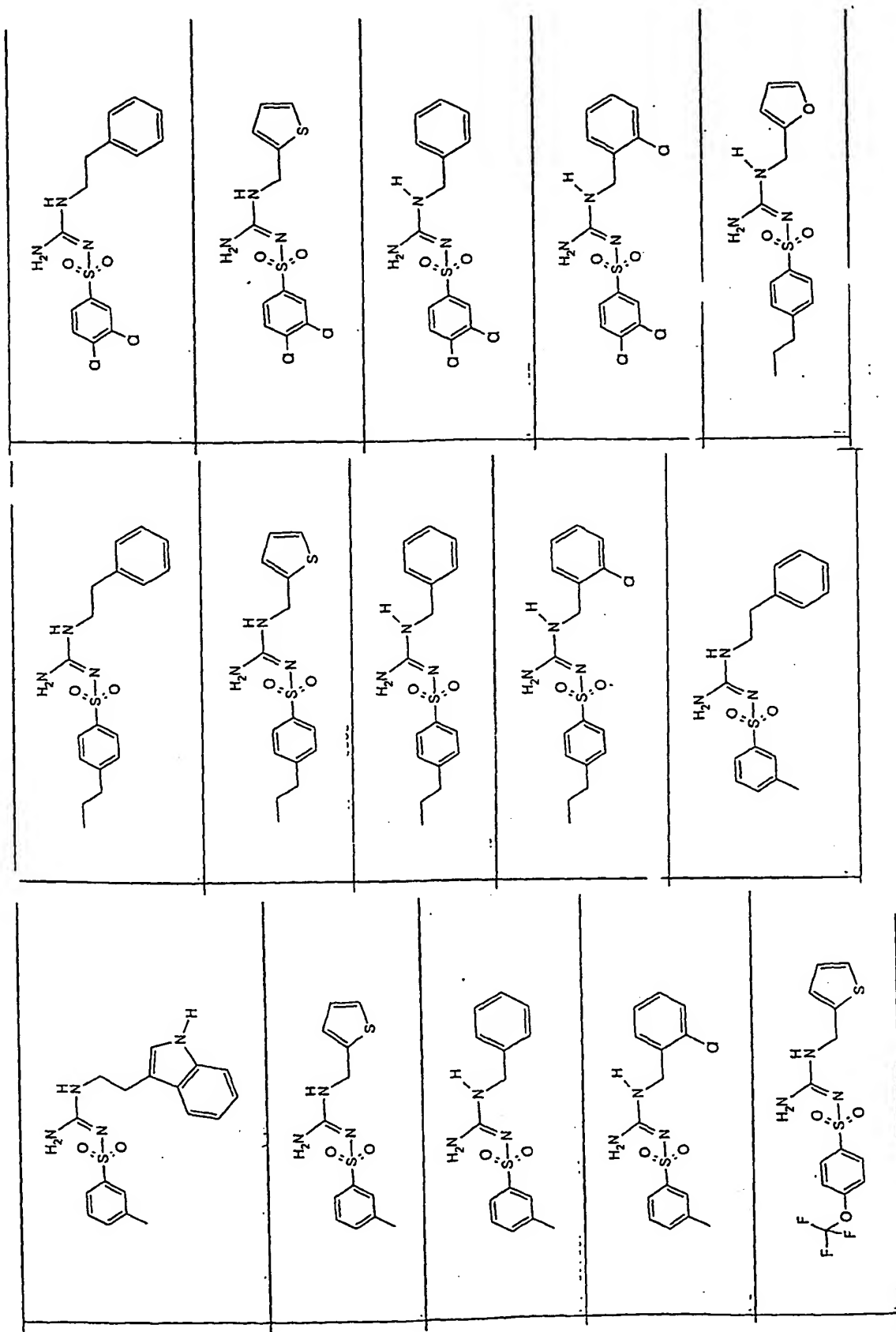


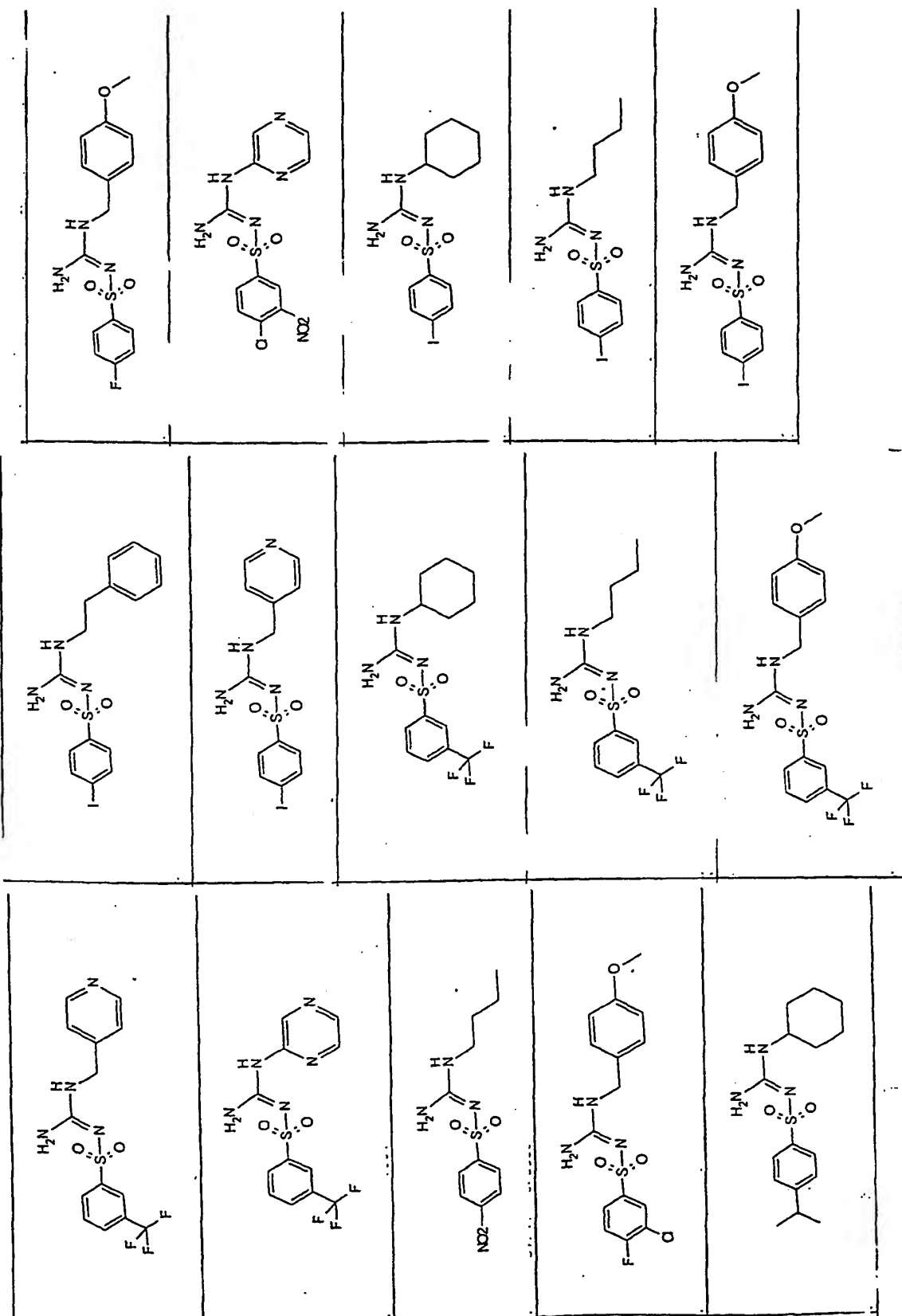
28/40



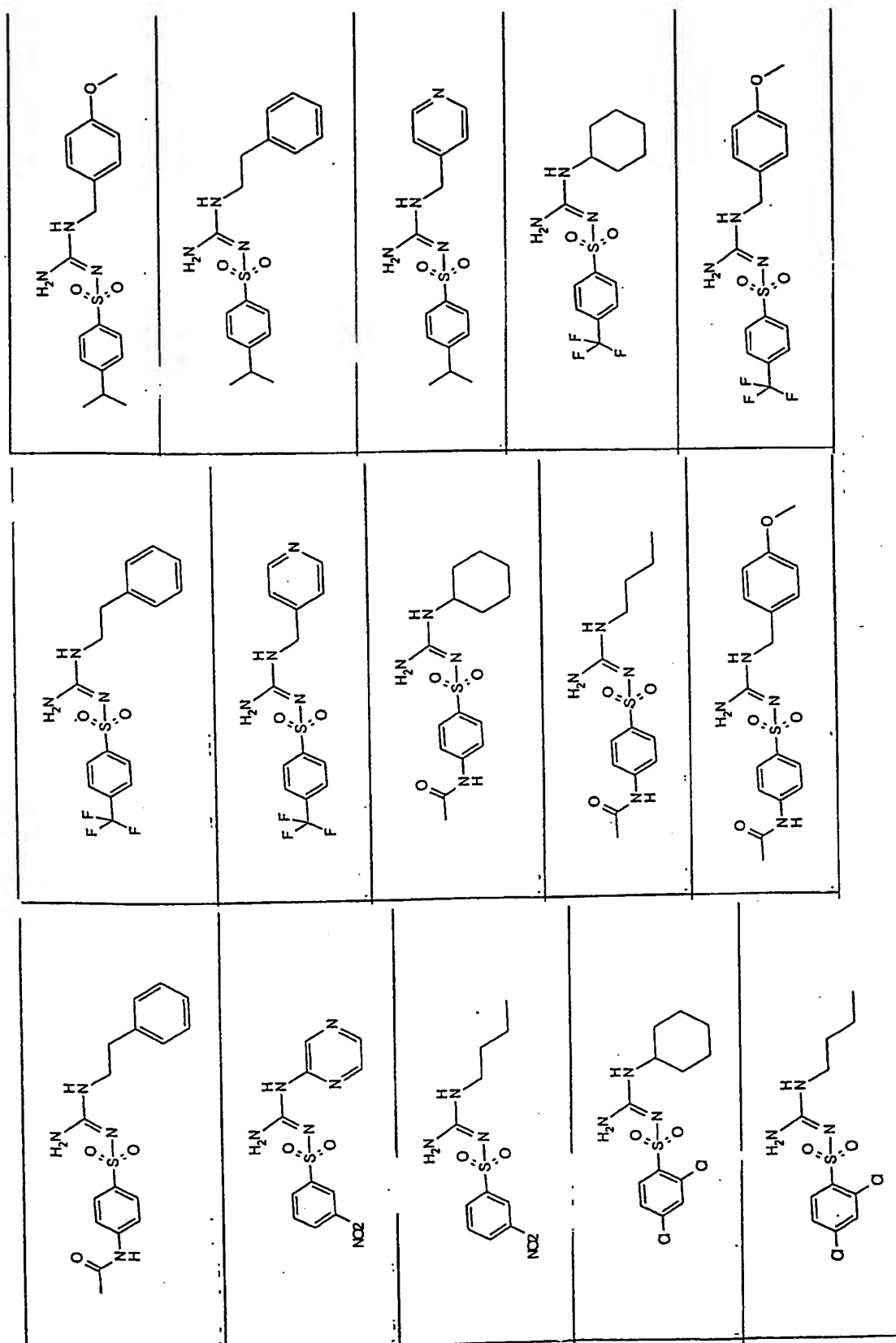


29/40

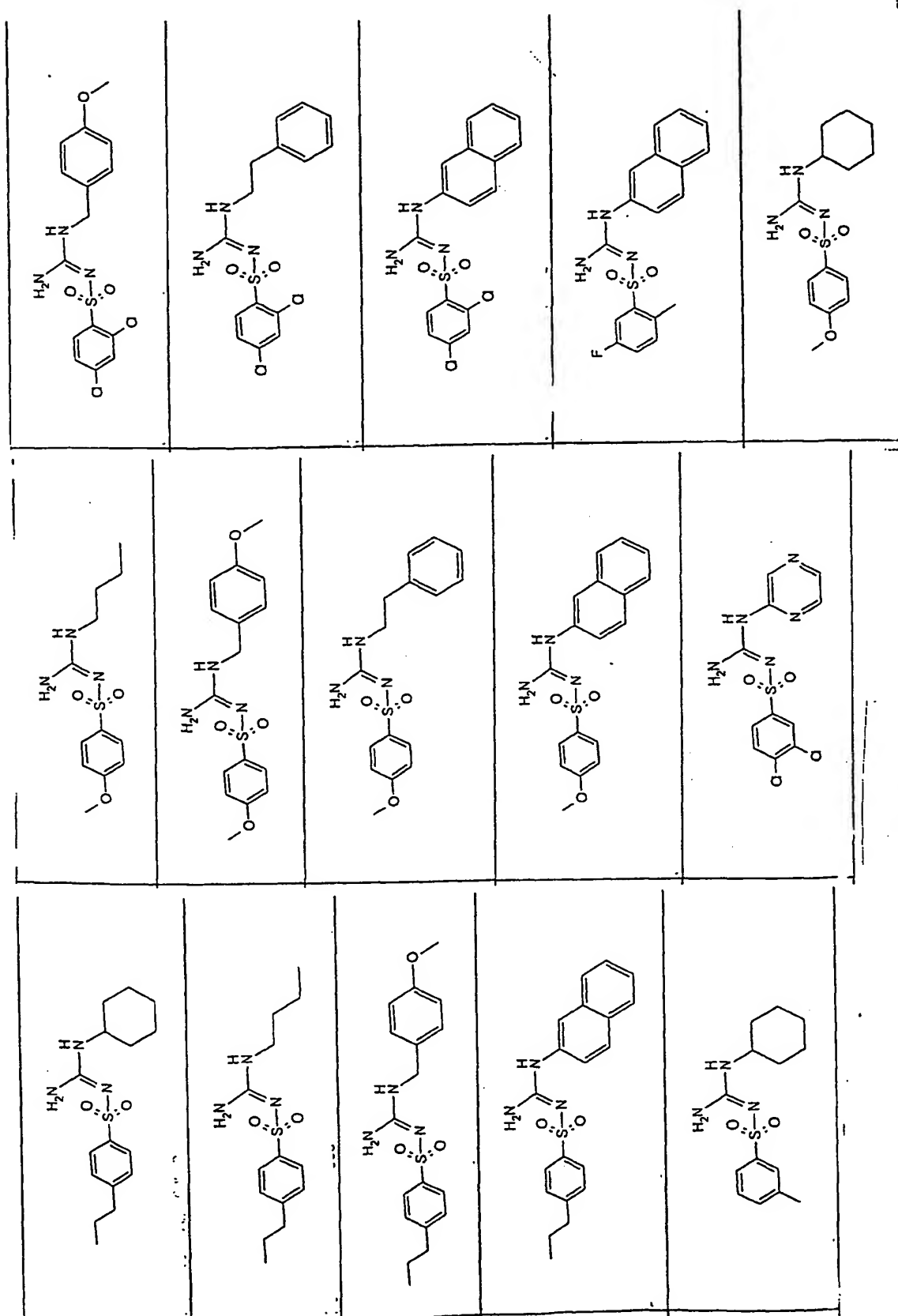




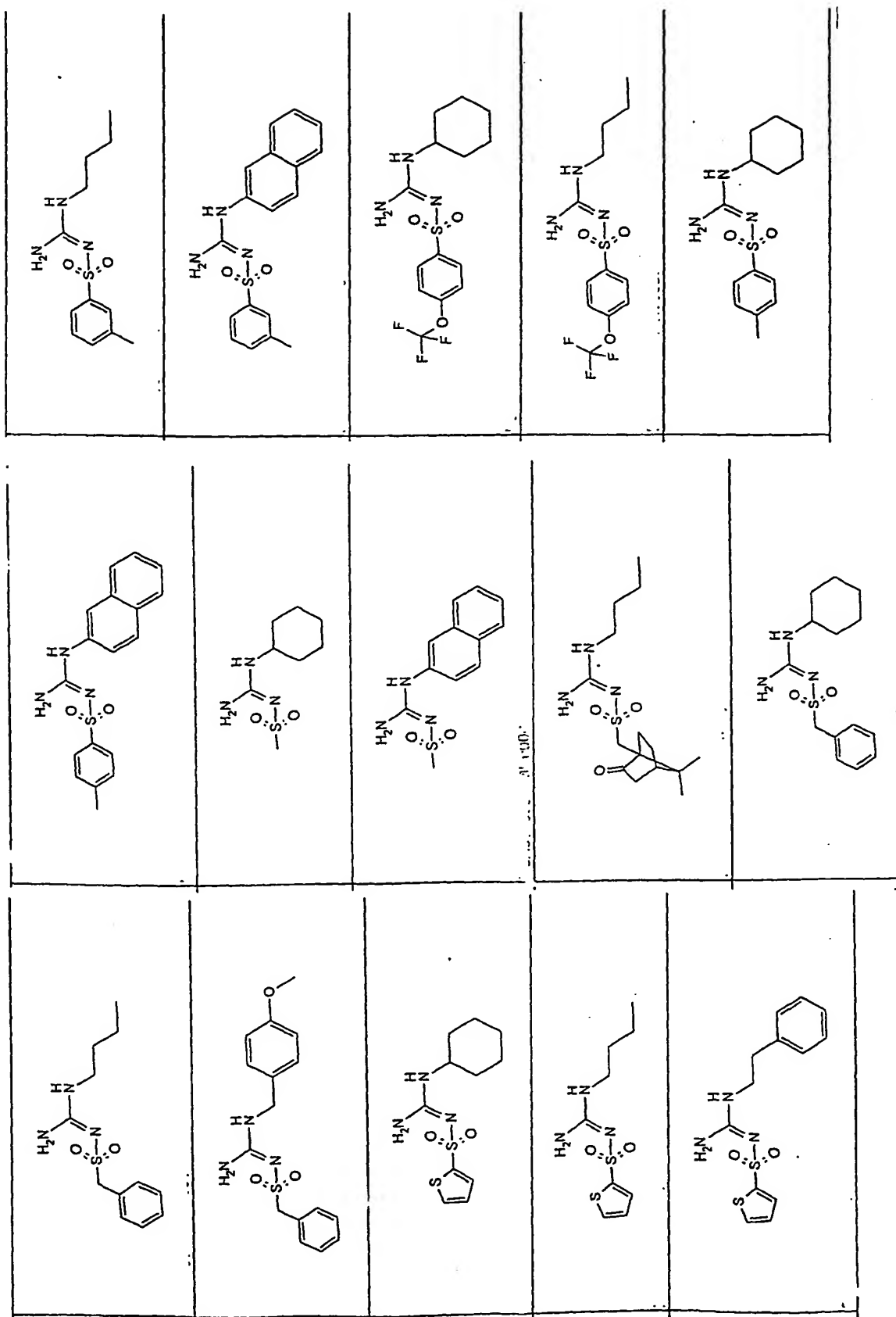
31/40



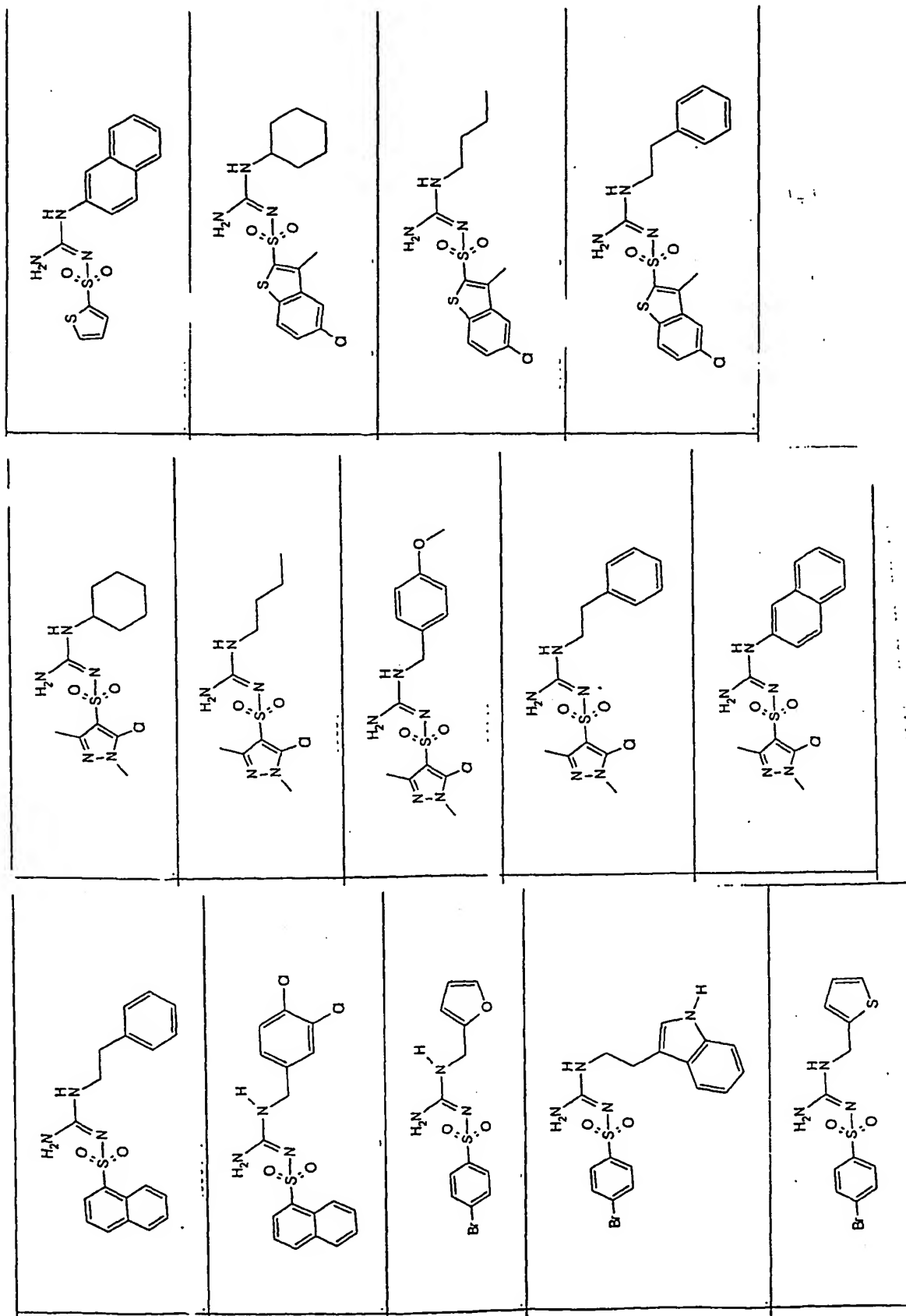
32/40



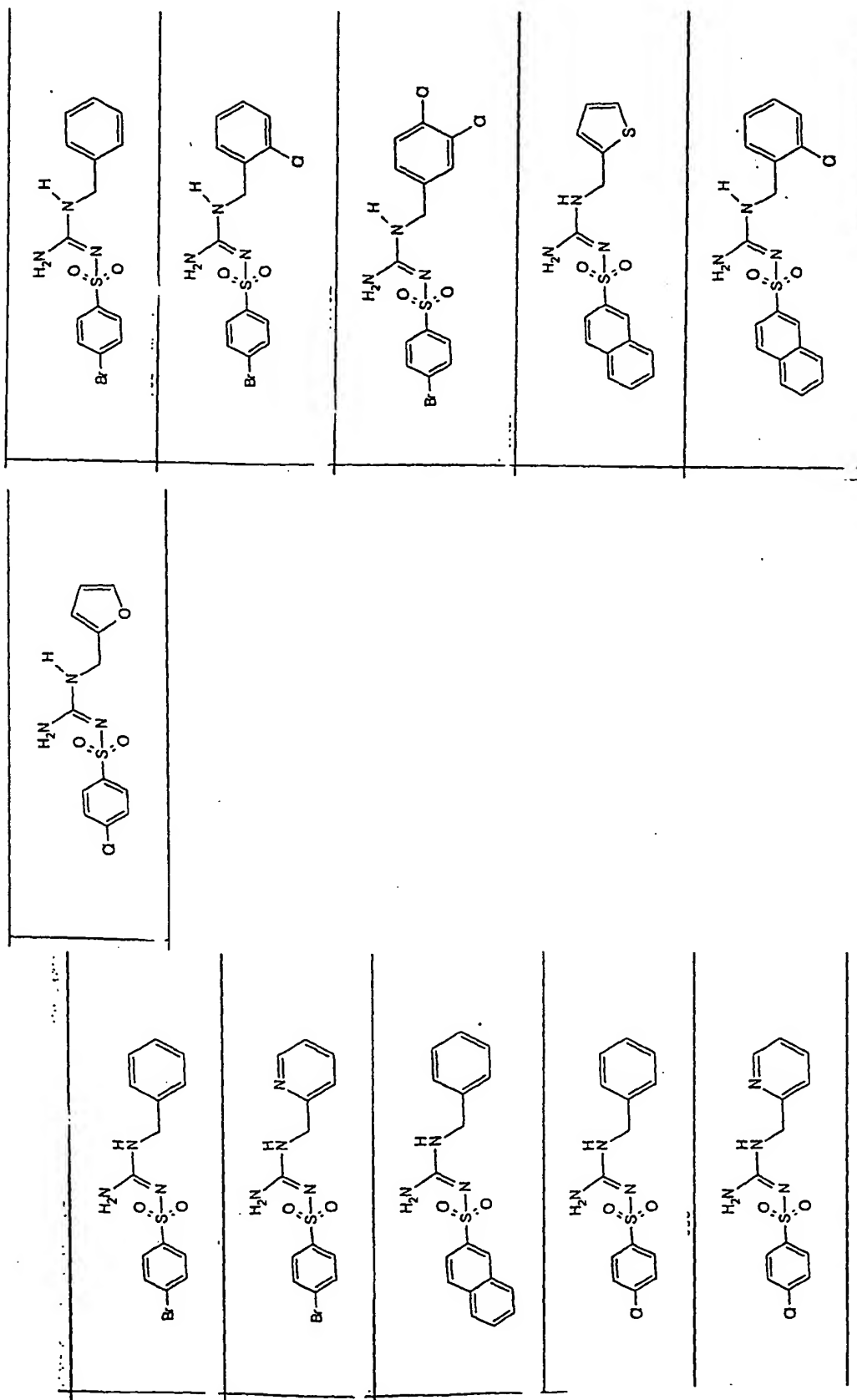
33/40



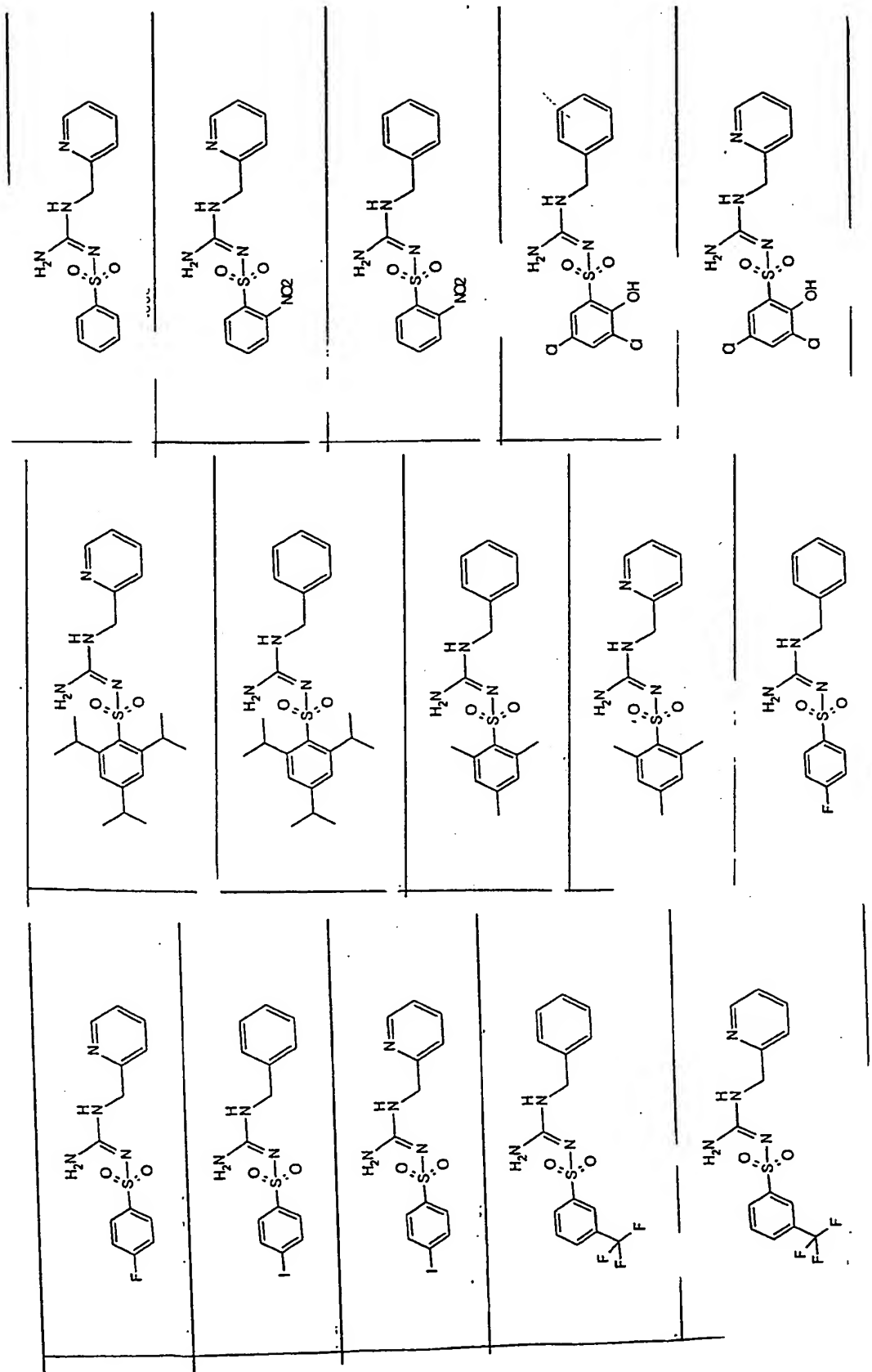
34/40



35/40

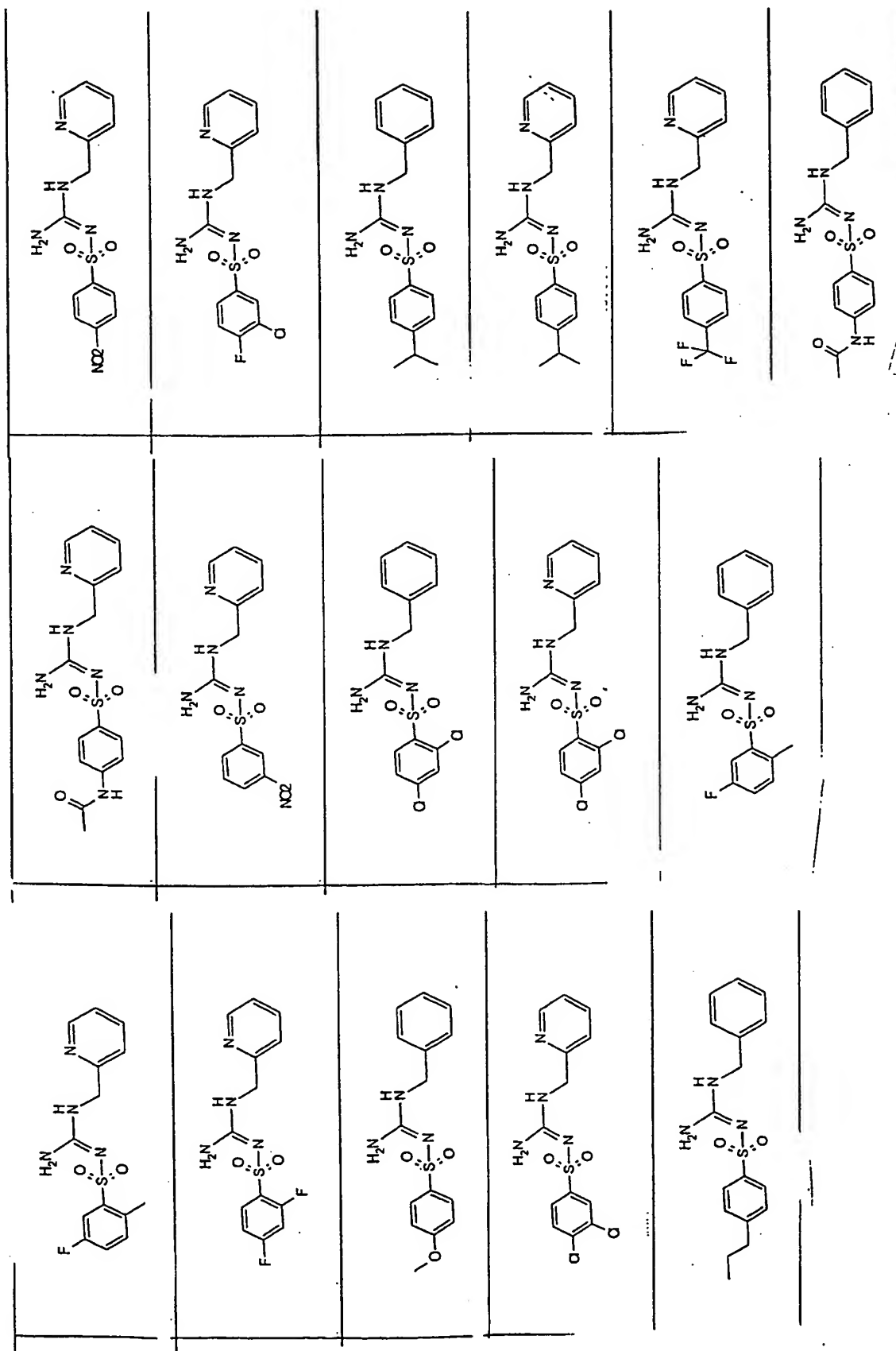


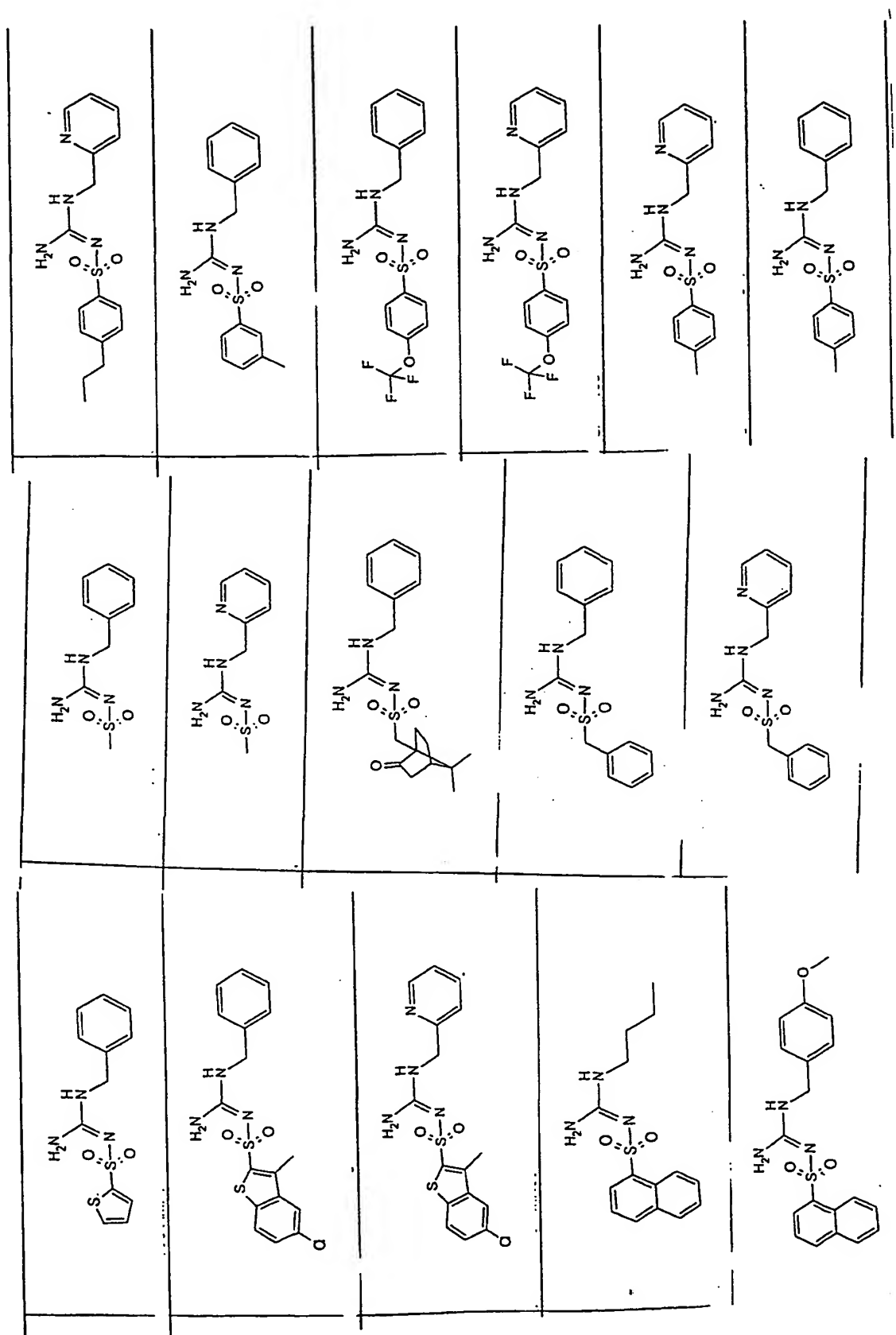
36/40



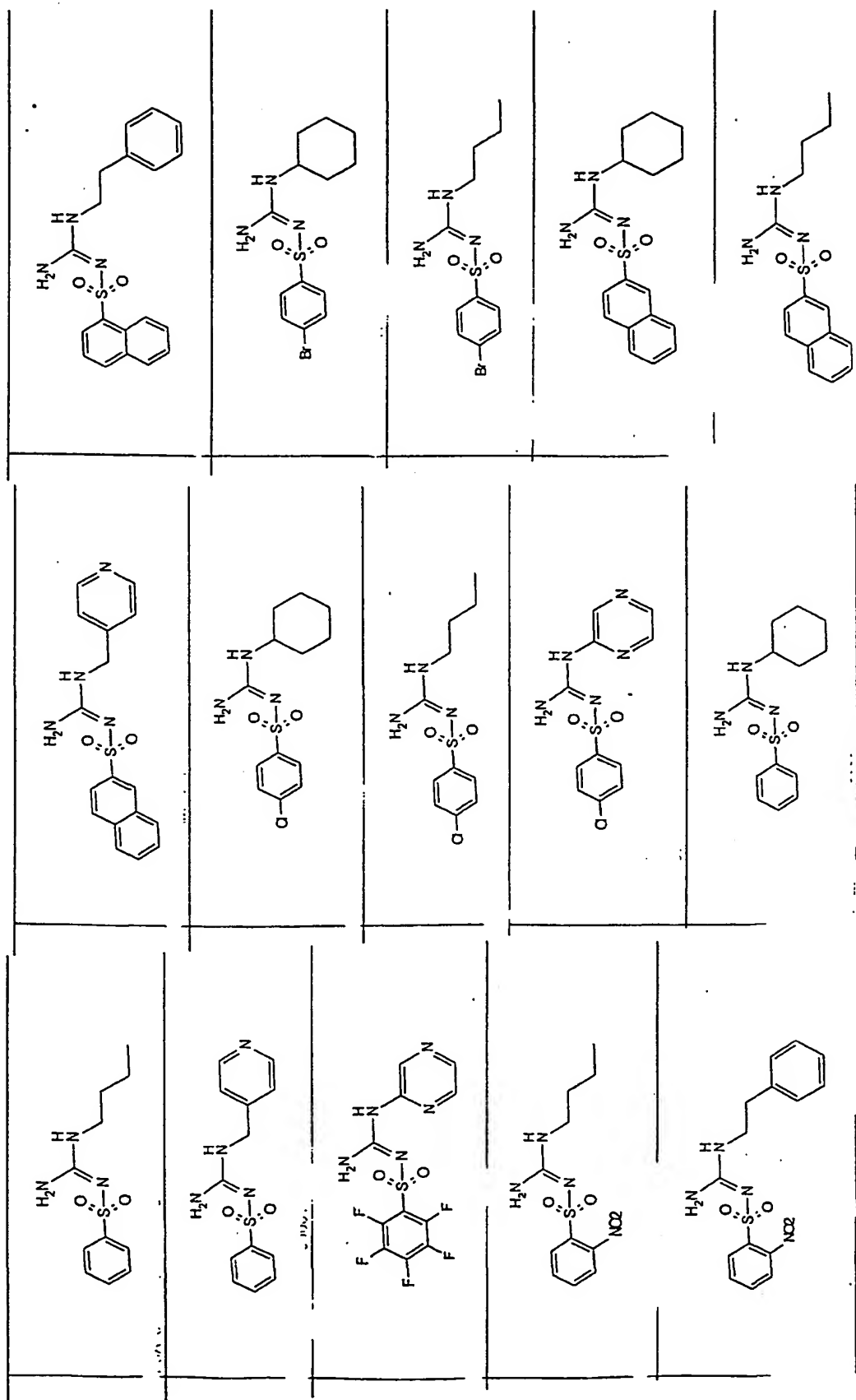


37/40

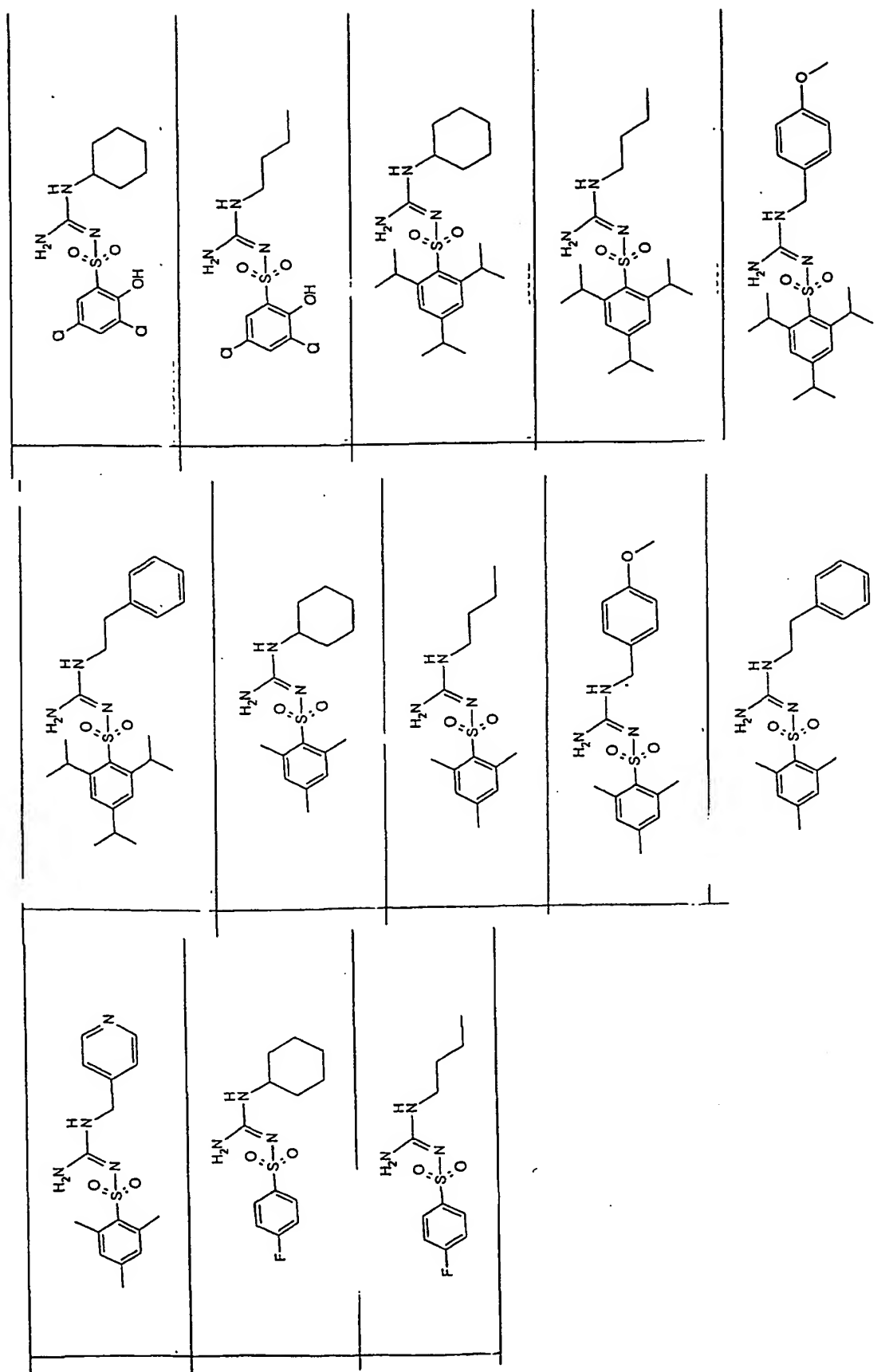




39/40



40/40



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07C311/64 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 8, 25 April 1959 (1959-04-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7062i, YU. A. BASKAKOV ET AL.: "Dervatives of hydroxy phenylamines as new herbicides" XP002185314 RN 101281-83-8, 100885-07-2, 100715-41-1 & KHIM, NAUKA I PROM., vol. 3, 1958, pages 683-4, --- -/--	12,13,17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2001

Date of mailing of the international search report

11/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11245

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 8, 25 April 1959 (1959-04-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7062f, A. BARTHON ET AL.: "N4-acylated derivatives of sulfaguanidine and of its N1'-acylated derivatives " XP002185315 RN 102312-16-3, 101285-79-4 & ANN. SCI. UNIV. BESANÇON, CHIM. '2!, NO. 1, 16 PP. (1955), ---	12,13,17
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2899488, 2951283, 2903865 XP002185322 & SUCHORUTSCHKIN ET AL.: J. GEN. CHEM. USSR (ENGL. TRANSL.), vol. 34, 1964, page 1333 ---	12,13,16
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 129:175973 XP002185323 RN 211048-19-0, RN 211048-11-2 & WO 98 34113 A (TREGA BIOSCIENCES INC.) 6 August 1998 (1998-08-06) ---	12-14,17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 15, 10 October 1994 (1994-10-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180208, KIMURA, YUMIKO ET AL.: "Preparation of .alpha.-guanidic acid derivatives " XP002185316 RN 157717-27-6, 157717-25-4, & JP 06 009541 A (SUMITOMO PHARMA) 18 January 1994 (1994-01-18) --- -/--	12,13,17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11245

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 3, 19 July 1993 (1993-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 27802, KOZAKIEWICZ, IRENA: "Synthesis N-(2,4-dichloro-5-methylbenzenesulfonyl)-S -methylisothiourea and its use for preparation of some novel guanidine derivatives" XP002185317 RN 148274-55-9, 148274-54-8 & ANN. ACAD. MED. GEDANENSIS, vol. 22, 1992, pages 83-8, ---	12,13,17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 23, 9 December 1991 (1991-12-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 256577, EGGLESTON, IAN M. ET AL.: "The acid lability of some arginine side-chain sbstitutents related to the 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl(Pm c) protecting group" XP002185318 RN 137361-88-7, 137361-87-6, 137361-86-5, 137361-85-4, 137361-84-3, 137361-83-2 & J. CHEM. RES., SYNOP, no. 10, 1991, pages 286-7, ---	12,13,17
X	US 4 900 740 A (MULLER GEORGE W ET,AL) 13 February 1990 (1990-02-13) Tabelle 1, Verbindung 25 ---	12-14
X	EP 0 195 673 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 24 September 1986 (1986-09-24) page 14, line 1 - line 29 ---	12,13,17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10 September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 90880, FISCHER, E. ET AL.: "Synthesis and properties of 1.lambda4.2,4,6-thiatriazine-1-oxides. Structure of the hydrolysis product of 1-arenesulfonylimino-1.lambda4.,2,4,6-thia triazines" XP002185319 RN 90748-81-5 & TETRAHEDRON , vol. 40, no. 2, 1984, pages 385-90, ---	12,13,17

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11245

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4170152, 867787 XP002185324 &amp; SUGIURA ET AL.: YAKUGAKU ZASSHI, vol. 90, 1970, page 711, 714</p>	12-14,16
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 21, 10 November 1959 (1959-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21887h, ROBERT G. GALBREATH ET AL.: "Synthesis of 2-chlorophenothiazine via a Smiles rearrangement" XP002185320 RN 112441-43-7 &amp; J. ORG. CHEM., vol. 23, 1958, pages 1804-6,</p>	12,13,17
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 5, 6 March 1961 (1961-03-06) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4396e, ALFREDA DANSI ET AL.: "Reactions of N1-(.beta.-phenylethyl)biguanide" XP002185321 RN 109446-01-7 &amp; GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 89, 1959, pages 1681-6,</p>	12,13,17
A	<p>WO 99 20599 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC) 29 April 1999 (1999-04-29) page 14, line 2 - line 5; claims; examples</p>	1
A	<p>WO 00 15611 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 23 March 2000 (2000-03-23) page 15, line 10 -page 18, line 9; claims</p>	1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11245

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9834113	A	06-08-1998	AU 6139998 A WO 9834113 A1	25-08-1998 06-08-1998
JP 6009541	A	18-01-1994	NONE	
US 4900740	A	13-02-1990	NONE	
EP 0195673	A	24-09-1986	US 4624943 A AU 595506 B2 AU 5470686 A DK 125186 A EP 0195673 A2 ES 553151 D0 ES 8800271 A1 GR 860698 A1 JP 61227595 A PT 82212 A , B ZA 8601956 A	25-11-1986 05-04-1990 25-09-1986 21-09-1986 24-09-1986 01-11-1987 01-01-1988 11-07-1986 09-10-1986 01-04-1986 30-12-1986
WO 9920599	A	29-04-1999	AU 1362699 A EP 1032556 A1 JP 2001520215 T WO 9920599 A1	10-05-1999 06-09-2000 30-10-2001 29-04-1999
WO 0015611	A	23-03-2000	AU 5478799 A BR 9913701 A EP 1112253 A1 WO 0015611 A1 US 6245801 B1	03-04-2000 05-06-2001 04-07-2001 23-03-2000 12-06-2001

PCT/EP 01/11245

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07C311/64 A61K31/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 8, 25. April 1959 (1959-04-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7062i, YU. A. BASKAKOV ET AL.: "Derivatives of hydroxy phenylamines as new herbicides" XP002185314 RN 101281-83-8, 100885-07-2, 100715-41-1 & KHIM, NAUKA I PROM., Bd. 3, 1958, Seiten 683-4, --- --/--	12,13,17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

12. Dezember 2001

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

11/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 8, 25. April 1959 (1959-04-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7062f, A. BARTHON ET AL.: "N4-acylated derivatives of sulfaguanidine and of its N1'-acylated derivatives " XP002185315 RN 102312-16-3, 101285-79-4 & ANN. SCI. UNIV. BESANÇON, CHIM. '2!, NO. 1, 16 PP. (1955), ---	12,13,17
X	----- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2899488, 2951283, 2903865 XP002185322 & SUCHORUTSCHKIN ET AL.: J. GEN. CHEM. USSR (ENGL. TRANSL.), Bd. 34, 1964, Seite 1333 -----	12,13,16
X	----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 129:175973 XP002185323 RN 211048-19-0, RN 211048-11-2 & WO 98 34113 A (TREGA BIOSCIENCES INC.) 6. August 1998 (1998-08-06) -----	12-14,17
X	----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 15, 10. Oktober 1994 (1994-10-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180208, KIMURA, YUMIKO ET AL.: "Preparation of .alpha.-guanidic acid derivatives " XP002185316 RN 157717-27-6, 157717-25-4, & JP 06 009541 A (SUMITOMO PHARMA) 18. Januar 1994 (1994-01-18) ----- -/-	12,13,17

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 3, 19. Juli 1993 (1993-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 27802, KOZAKIEWICZ, IRENA: "Synthesis N-(2,4-dichloro-5-methylbenzenesulfonyl)-S -methylisothiurea and its use for preparation of some novel guanidine derivatives" XP002185317 RN 148274-55-9, 148274-54-8 &amp; ANN. ACAD. MED. GEDANENSIS, Bd. 22, 1992, Seiten 83-8,</p>	12,13,17
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 23, 9. Dezember 1991 (1991-12-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 256577, EGGLESTON, IAN M. ET AL.: "The acid lability of some arginine side-chain substituents related to the 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl(Pm c) protecting group" XP002185318 RN 137361-88-7, 137361-87-6, 137361-86-5, 137361-85-4, 137361-84-3, 137361-83-2 &amp; J. CHEM. RES., SYNOP, Nr. 10, 1991, Seiten 286-7,</p>	12,13,17
X	<p>US 4 900 740 A (MULLER GEORGE W ET AL) 13. Februar 1990 (1990-02-13) Tabelle 1, Verbindung 25</p>	12-14
X	<p>EP 0 195 673 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 24. September 1986 (1986-09-24) Seite 14, Zeile 1 - Zeile 29</p>	12,13,17
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10. September 1984 (1984-09-10). Columbus, Ohio, US; abstract no. 90880, FISCHER, E. ET AL.: "Synthesis and properties of 1.1ambda4.2,4,6-thiatriazine-1-oxides. Structure of the hydrolysis product of 1-arenesulfonylimino-1.1ambda4.,2,4,6-thia triazines" XP002185319 RN 90748-81-5 &amp; TETRAHEDRON , Bd. 40, Nr. 2, 1984, Seiten 385-90,</p>	12,13,17
	-/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!  Beilstein Institut zur Förderung der  Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am  Main, DE;  Database accession no. BRN 4170152, 867787  XP002185324  &amp; SUGIURA ET AL.: YAKUGAKU ZASSHI,  Bd. 90, 1970, Seite 711, 714</p> <p>---</p>	12-14,16
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 53, no. 21,  10. November 1959 (1959-11-10)  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 21887h,  ROBERT G. GALBREATH ET AL.: "Synthesis of  2-chlorophenothiazine via a Smiles  rearrangement"  XP002185320  RN 112441-43-7  &amp; J. ORG. CHEM.,  Bd. 23, 1958, Seiten 1804-6,</p> <p>---</p>	12,13,17
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 5,  6. März 1961 (1961-03-06)  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 4396e,  ALFREDA DANSI ET AL.: "Reactions of  N1-(.beta.-phenylethyl)biguanide"  XP002185321  RN 109446-01-7  &amp; GAZZ. CHIM. ITAL.,  Bd. 89, 1959, Seiten 1681-6,</p> <p>---</p>	12,13,17
A	<p>WO 99 20599 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC)  29. April 1999 (1999-04-29)  Seite 14, Zeile 2 - Zeile 5; Ansprüche;  Beispiele</p> <p>---</p>	1
A	<p>WO 00 15611 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN  ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR  JE) 23. März 2000 (2000-03-23)  Seite 15, Zeile 10 -Seite 18, Zeile 9;  Ansprüche</p> <p>-----</p>	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11245

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9834113 A	06-08-1998	AU 6139998 A WO 9834113 A1	25-08-1998 06-08-1998
JP 6009541 A	18-01-1994	KEINE	
US 4900740 A	13-02-1990	KEINE	
EP 0195673 A	24-09-1986	US 4624943 A AU 595506 B2 AU 5470686 A DK 125186 A EP 0195673 A2 ES 553151 D0 ES 8800271 A1 GR 860698 A1 JP 61227595 A PT 82212 A ,B ZA 8601956 A	25-11-1986 05-04-1990 25-09-1986 21-09-1986 24-09-1986 01-11-1987 01-01-1988 11-07-1986 09-10-1986 01-04-1986 30-12-1986
WO 9920599 A	29-04-1999	AU 1362699 A EP 1032556 A1 JP 2001520215 T WO 9920599 A1	10-05-1999 06-09-2000 30-10-2001 29-04-1999
WO 0015611 A	23-03-2000	AU 5478799 A BR 9913701 A EP 1112253 A1 WO 0015611 A1 US 6245801 B1	03-04-2000 05-06-2001 04-07-2001 23-03-2000 12-06-2001